

Studie zur Langzeitwirkung sublingualer Immuntherapie bei Allergikern

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

2005

von Liane Steiner
geboren am 10.04.1981 in Sonneberg

Gutachter:

1. PD Dr. Udo Markert, Jena
2. Prof. Dr. Dr. C. Kroegel, Jena
3. Prof. Dr. G. Zwacka, Apolda

Tag der öffentlichen Verteidigung: 27.11.2006

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	1
1.1 Was ist eine Allergie?	1
1.1.1 Einteilung der Allergietypen.....	1
1.1.2 Allergene	2
1.1.3 IgE (Immunglobulin E)	4
1.2 Pathogenese	5
1.2.1 IgE-vermittelte Soforttypreaktion (Typ I-Allergie).....	5
1.2.2 Zytotoxische Reaktion (Typ II-Allergie).....	6
1.2.3 Immunkomplex-Reaktion (Typ III-Allergie)	7
1.2.4 Zelluläre Überempfindlichkeit (Typ IV-Allergie)	7
1.2.5 Granulomatöse Reaktion (Typ V-Allergie)	8
1.2.6 Stimulierende Überempfindlichkeit (Typ VI-Allergie)	8
1.3 Diagnostik.....	9
1.4 Therapie	11
1.4.1 Prävention	11
1.4.2 Pharmakotherapie	12
1.4.2.1 Kortikosteroide.....	12
1.4.2.2 H1-Antihistaminika.....	13
1.4.2.3 Sympathomimetika	14
1.4.2.4 Anticholinergika	15
1.4.2.5 Methylxanthine	15
1.4.2.6 Cromone.....	16
1.4.2.7 Immunsuppressiva	16
1.4.2.8 Leukotrienrezeptorantagonisten	17
1.4.2.9 Anti-IgE-Antikörper	17
1.4.3 Spezifische Immuntherapie	19
1.5 Methoden zur Erfassung der Langzeitwirkungen von Medikamenten	23
1.5.1. Klinische Untersuchungen.....	23
1.5.2. Anamnestische Untersuchungen.....	23
1.5.2.1 Tagebücher	23
1.5.2.2 Fragebögen	24
1.5.2.3 Telefonbefragungen	24

2. Ziele der Arbeit	25
3. Material und Methoden	26
3.1 Patienten	26
3.2 Fragebogen	27
3.3 Die Durchführung der Sublingualen Immuntherapie (SLIT) mit SUBLIVAC® B.E.S.T.	37
4. Ergebnisse	40
4.1 Allergie-Verteilung	40
4.2 Beschwerdezeiträume	41
4.3 Behandlungsdauer	43
4.4 Zeitraum nach Therapieende	44
4.5 Altersabhängigkeit	44
4.6 Therapie-Durchführung	50
4.7 Befinden	50
4.8 Langzeiteffekt	53
4.8.1 Langzeitwirkung bei Patienten mit abgeschlossener Behandlung	54
4.8.1.1 Konjunktivitis	55
4.8.1.2 Rhinitis	57
4.8.1.3 Allergisches Asthma	59
4.8.1.4 Atopische Dermatitis	61
4.8.2 Befinden allgemein	63
4.8.3 Medikamentengebrauch	65
4.8.4 Befinden nach Therapie	65
4.9 Therapieende	70
4.10 Einschätzung der Therapie	71
5. Diskussion	73
5.1 Entwicklung unbehandelter Allergien: „Der Allergische Marsch“	74
5.2 Wirksamkeit der Spezifischen Immuntherapie	76
5.3 Lokale Applikationen	78
5.4 Sublinguale Immuntherapie	79
5.5 Datenerhebung	82
5.6 Schlussfolgerungen	85
6. Zusammenfassung	86

Anhang:

Literaturverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen

Verzeichnis der Tabellen

Danksagung

Ehrenwörtliche Erklärung

Lebenslauf

Abkürzungen

ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ECF	Eosinophil Chemotactic Factor
Fab	Antigenbindendes Fragment
Fc	Fragment crystallizable
GK	Glukokortikoide
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ISAAC	International Society for Augmentative and Alternative Communication
MHC	Major Histocompatibility Complex
NCF	Neutrophil Chemotactic Factor
NW	Nebenwirkungen
PAF	Platelet Activating Factor
SIT	Spezifische Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
Th	T-Helfer-Zellen
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Was ist eine Allergie?

Zwei Wiener Pädiater, CLEMENS VON PIQUET und BELA SCHICK, berichteten im Jahr 1905 von einer Serumkrankheit, die mit Fieber, geschwollenen Drüsen und Nesselsucht einherging und durch Injektion von Streptokokken-Antitoxin-Serum hervorgerufen wurde. Ein Jahr später, 1906, schlug PIQUET in der Münchner Medizinischen Wochenschrift vor, diese Art der Reaktion mit dem Begriff Allergie zu belegen. Allergie ist danach eine spezifisch veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus nach Allergenkontakt [Piquet 1906]. Er setzte die beiden griechischen Worte "allos" (unterschiedlich oder verändert) und "ergos" (Arbeit, Aktion) zusammen [Niels M. 1989]. Nach RING wird Allergie als „spezifische Änderung der Immunitätslage im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeit“ definiert [Ring J. 1995]. Heute definiert man Allergie in einem viel engeren Sinne als eine “Krankheit, die durch eine Immunreaktion gegenüber einem ansonsten harmlosen Antigen ausgelöst wird“ [Janeway C.A. jr. et al. 2001]. Allergische Reaktionen treten auf, wenn ein Individuum, das nach Kontakt mit einem harmlosen Antigen oder Allergen IgE Antikörper produziert hat, erneut mit demselben Allergen in Berührung kommt. Das Allergen aktiviert IgE bindende Mastzellen im betroffenen Gewebe, die eine für die Allergie charakteristische Reaktionskette auslösen. IgE wirken, besonders bei Befall mit parasitischen Würmern, wie es in unterentwickelten Ländern oft vorkommt, an der schützenden Immunität mit. In den Industrienationen dagegen überwiegen die IgE Reaktionen auf an sich harmlose Antigene, und Allergien sind bedeutsame Ursachen für Krankheiten [Janeway C.A. jr. et al. 2001].

1.1.1 Einteilung der Allergietypen

Im Jahre 1963 wurden die allergischen Reaktionen von COOMBS und GELL in vier Typen (I bis IV) eingeteilt [Coombs R.R.A., Gell P.G.H. 1963]. Die Reaktionen I bis III entstehen aufgrund von Antikörpern, der Zweitkontakt läuft schneller ab,

währenddessen die IV. Reaktion zellvermittelt (T-Zellen und Makrophagen) ist und zudem bei erneutem Kontakt langsamer abläuft [Staines N. et al. 1999].

Bei der Typ I-Reaktion handelt es sich um eine IgE vermittelte Soforttypreaktion, die mit Krankheitsbildern wie allergischer Rhinitis, allergischem Asthma bronchiale, Urtikaria und Quincke-Ödem sowie Bienen- und Wespengiftallergie verbunden ist. Typische Beispiele einer zytotoxischen Reaktion (Typ II) sind die allergische hämolytische Anämie, die allergische Agranulozytose und die allergische Thrombozytopenie. Als klinische Beispiele einer Immunkomplex-Reaktion (Typ III-Allergie) sind die Immunkomplex-Anaphylaxie, Serumkrankheit, die allergische (Immunkomplex-) Vaskulitis und die exogen allergische Alveolitis zu nennen. Klassisches Beispiel einer Typ IV-Allergie ist die Kontaktdermatitis bzw. das Kontaktekzem. Später wird noch der Typ V, die granulomatöse Reaktion, die z.B. bei Injektionsgranulomen auftritt, und die „stimulierende“ Überempfindlichkeit (Typ VI) wie bei der Autoimmunthyreoiditis, Myasthenia gravis und Insulin-Resistenz beschrieben.

1.1.2 Allergene

Allergene sind Antigene, die eine allergische oder Überempfindlichkeitsreaktion auslösen [Janeway C.A. jr. et al. 2001]. Es handelt sich meist um Proteine und Glykoproteine. Bestimmte Charakteristika scheinen die allergisierende Wirkung zu erleichtern: - die Fähigkeit, Haut und Schleimhaut zu durchdringen; - oft Enzymwirkung z.B. Proteasen; - niedriges Molekulargewicht und gute Löslichkeit; - Stabilität; - natürliche Exposition in geringen Mengen. Oft erreicht die individuelle Jahresmenge an inhalierten Pollenallergenen nur wenige Mikrogramm [Grevers G., Röcken M. 2001]. Man unterscheidet Inhalationsallergene (wie z.B. Pollen, Schimmelpilzbestandteile, Haut-, Speichel-, Kot-, und Urinkomponenten von Tieren sowie Vogelfedern und Milbenbestandteile), Ingestionsallergene (z.B. Nahrungsmittel und Medikamente), und Injektionsallergene (z.B. Arzneistoffe und Insektengifte) [Grevers G., Röcken M. 2001].

Es wurde eine spezielle Nomenklatur entwickelt um eine einheitliche Bezeichnung gereinigter Einzelallergene zu gewährleisten. Die Bezeichnung z.B. „Der p 1“ setzt sich zusammen aus:

- den ersten 3 Buchstaben der Gattung (Dermatophagoides)
- dem Anfangsbuchstaben der Spezies (pteronyssinus)
- und einer Römischen Zahl, die die Reihenfolge der Isolierung bezeichnet, wobei das im Vordergrund stehende Allergen die Nummer 1 erhält [Grevers G., Röcken M. 2001].

Die Vielzahl der Allergene lässt sich durch die Bildung von Klassen übersichtlicher gestalten. Entsprechend des Auftretens über das Jahr hinweg werden saisonale und perenniale Allergene unterschieden. Allerdings ist zu beachten, dass der Einfluss perennialer Faktoren Schwankungen unterliegt und im Winter meist mehr zum Tragen kommt.

Tabelle 1: Übersicht ausgewählter saisonale Allergene

Allergenquelle	Allergen
Unkrautpollen (Spätsommer)	
Ambrosia artemisiifolia (Ragweed)	Amb a 1-7
Artemisia vulgaris (Beifuss)	Art v 1, 2
Gräserpollen (Frühsommer)	
Dactylis glomerata (Knäuelgras)	Dac g 1-11
Lolium perenne (Lolchgras)	Lol p 1-11
Phleum pratense (Lieschgras)	Phl p 1-6, 1
Poa pratensis (Wiesenrispengras)	Poa p 1-11
Baumpollen (Frühjahr)	
Alnus glutinosa (Erle)	Aln g 1
Betula verrucosa (Birke)	Bet v 1-3
Carpinus betulus (Buche)	Car b 1
Corylus avelana (Hasel)	Cor a 1
Quercus alba (Eiche)	Que a 1

Tabelle 2: Übersicht ausgewählter perenniale Allergene

Allergenquelle	Allergen
Milben	
Dermatophagoides farinae (Mehlstaubmilbe)	Der f 1-3
Dermatophagoides pteronyssinus (Hausstaubmilbe)	Der p 1-7
Haustiere	
Canis domesticus (Hund)	Can d 1, 2
Felis domesticus (Katze)	Fel d 1
Schimmelpilze	
Alternaria alternata	Alt a 1, 10
Aspergillus fumigatus	Asp f 1
Candida albicans	Can a ?

1.1.3 IgE (Immunglobulin E)

Im Jahre 1967 entdeckten unabhängig voneinander das Ehepaar ISHIZAKA sowie S.G.O. JOHANSSON und HANS BENNICH ein Immunglobulin, das keiner bekannten Klasse zuzuordnen war. Erst als die beiden Gruppen sich 1968 trafen, erkannten sie, dass sie ein und dieselbe Entdeckung gemacht hatten. Sie einigten sich auf den Namen Immunglobulin E (IgE) für diese neue Antikörper-Klasse [Bennich H. et al. 1969].

Bereits im Jahre 1925 hatte COCA den gleichen Antikörper als "atopisches Reagin" bezeichnet [Coca A.F., Grove E.F. 1925]. Schon drei Jahre zuvor hatten PRAUSNITZ und KÜSTNER den Transfer der Überempfindlichkeit vom Soforttyp mittels Serum beschrieben [Prausnitz C., Küstner H. 1921]. Das IgE Molekül besitzt ein Molekulargewicht von 190 kDa [Schopf R. 1997] und wird in zwei Regionen unterteilt: Das konstante

Fragment (Fragment crystallizable = Fc), an dem Mastzellen, Basophile, Eosinophile und Langerhanszellen über hochaffine (Fcε-RI) und niedrigaffine (Fcε-RII) binden, und das Antigen-Bindende Fragment (Fab), an dem das Allergen bindet. Über diesen Antikörper wird nach Bridging durch das Antigen die allergische Soforttypreaktion ausgelöst. Im Gegensatz zu anderen Immunglobulinen werden nur sehr geringe Konzentrationen IgE im Serum nachgewiesen (0,03 mg/dl) [Schopf R. 1997].

1.2 Pathogenese

Im Wesentlichen werden allergische Reaktionen durch hohe spezifische IgE-Werte charakterisiert. Durch Präsentation der meist in kleinen Mengen über die Schleimhäute eintretenden Allergene, mittels Antigenpräsentierender Zellen, wird ein bestimmtes Zytokinmuster in T-Lymphozyten aktiviert (Th2), welches letztlich für die Entstehung der allergischen Entzündungsreaktion verantwortlich ist. Die T-Zellen sind die zentralen Regulatoren der Immunabwehr gegen Fremdproteine [Blaser K. 2003]. Die Allergie wird in der Regel mit einer Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ I gleichgesetzt.

1.2.1 IgE-vermittelte Soforttypreaktion (Typ I-Allergie)

Die Produktion von IgE wird durch bestimmte Antigene und auch durch die Art begünstigt, wie diese dem Immunsystem präsentiert werden. CD4-Th2 Zellen können einen Isotypenwechsel von IgM zu IgE bewirken. Die Zellen, die Th2 Zellen selektiv den Isotypenwechsel zur IgE Klasse hervorrufen lassen, bezeichnet man als Allergen [Janeway C.A. jr. et al. 2001].

Wahrscheinlich induziert die trans mukosale Präsentation niedriger Allergendosen IgE Antworten von Th2 Zellen besonders effizient. Die Bildung von IgE Antikörpern benötigt IL-4 und IL-13 produzierende Th2 Zellen, und sie kann durch IFN-γ produzierende inflammatorische Th1 Zellen gehemmt werden. Die Präsentation geringer Antigendosen kann die Aktivierung von Th2 gegenüber Th1 Zellen

begünstigen [Janeway C.A. jr. et al. 2001]. Die Differenzierung von naiven allergenspezifischen T-Zellen zu Th2 Zellen wird auch durch eine frühe Ausschüttung von IL-4 begünstigt, das anscheinend aus einer spezialisierten Subpopulation der T-Zellen stammt. Allergenspezifische Th2 Zellen erzeugen IL-4 und IL-13, die allergenspezifische B-Zellen dazu veranlassen, IgE zu erzeugen [Janeway C.A. jr. et al. 2001]. Bei der allergischen Typ I-Reaktion binden mindestens zwei IgE-Moleküle, die über ein Allergen verbunden sind, an spezifische Rezeptoren von Mastzellen bzw. basophilen und eosinophilen Granulozyten. In den ersten 20 Minuten kommt es zur Frühreaktion. Es wird hauptsächlich Histamin, aber auch ECF (Eosinophil Chemotactic Factor) freigesetzt [Naclerio R.M. et al. 1983]. Die Mastzellen und eosinophilen Granulozyten können die IgE Produktion noch verstärken, da sie nach Aktivierung IL- α und den CD40-Liganden erzeugen [Janeway C.A. jr. et al. 2001]. Die Freisetzung von Histamin führt zur Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Bronchokonstriktion und Steigerung der Mukosasekretion. Sechs bis zwölf Stunden nach Allergenkontakt beginnt die Spätphase der Soforttypreaktion mit Zelleinwanderung, die durch Chemokine, Platelet Activating Factor (PAF) und neutrale Proteasen hervorgerufen wird. In der Spätphase der allergischen Reaktion werden zudem Leukotriene freigesetzt [Naclerio R.M. 1998]. Als erste Zellen erreichen die neutrophilen Granulozyten den Ort der Entzündung, dann folgen eosinophile Granulozyten und nachfolgend mononukleäre Zellen NCF (Neutrophil Chemotactic Factor) und Proteoglykane wie z.B. Heparin sowie Leukotrien C4, Prostaglandin D2 und Thromboxan B2 [Edwards S. W. 1986]. Ist IgE als Antwort auf ein Allergen einmal gebildet worden, so lösen erneute Expositionen gegenüber dem Antigen immer wieder allergische Reaktionen aus [Janeway C.A. jr. et al. 2001].

1.2.2 Zytotoxische Reaktion (Typ II-Allergie)

Bei der zytotoxischen Reaktion wird Immunglobulin G (IgG) oder Immunglobulin M (IgM) gebildet, das gegen eine bestimmte Oberflächendeterminante von Zellen gerichtet ist. Ein Medikament wird durch die Bindung an ein körpereigenes Protein auf der Oberfläche von Leukozyten bzw. Thrombozyten zum Vollantigen. Das Komplementsystem wird durch die Bindung des Antikörpers am Vollantigen aktiviert

und bewirkt eine Zell-Lyse. Abhängig von der lysierten Zellart führt dies zur Agranulozytose, Thrombozytopenie oder hämolytischer Anämie. Eine klinisch relevante Thrombozytopenie äußert sich häufig primär als Purpura an Haut und Schleimhäuten [Grevers G., Röcken M. 2001].

1.2.3 Immunkomplex-Reaktion (Typ III-Allergie)

Bei der Immunkomplex-Reaktion kommt es zu einer Bindung zwischen einem zirkulierenden Antikörper (meist IgG, selten IgM) und einem Antigen. Dieser im Blut zirkulierende Immunkomplex führt zur klassischen Komplementaktivierung über C1q und zur Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten. Man unterscheidet zwei Typen der Immunkomplex-Reaktion: Die Arthus-Reaktion und die Serumkrankheit. Bei der Arthus-Reaktion kommt es zur lokalen Antikörper-Antigen-Komplexbildung, die das Komplementsystem aktiviert. Zusätzlich rufen die intravasal gelegenen Komplexe eine Thrombozytenaggregation und Freisetzung von vasoaktiven Aminen mit nachfolgender Ödem- und Erythembildung hervor. Im Gegensatz dazu tritt die Serumkrankheit erst sieben bis zehn Tage nach Injektion von heterologen Antiseren (z.B. Tetanus) oder parenteraler Gabe von Antibiotika (z.B. Penicillin) auf [Dixon F.J. et al. 1958].

Hierbei kommt es zur Bindung von Antiserum bzw. Antibiotikum an körpereigene Proteine. Durch diese Kopplung werden die körpereigenen Proteine vom Immunsystem des Körpers als „fremd“ erkannt. Die klinischen Symptome sind gekennzeichnet durch Urtikaria, Fieber, Arthralgien, Myalgien, Lymphknotenschwellungen und Proteinurie.

1.2.4 Zelluläre Überempfindlichkeit (Typ IV-Allergie)

Die allergische Reaktion vom verzögerten Typ wird über sensibilisierte T-Lymphozyten vermittelt. Die Sensibilisierung erfolgt durch Kontakt der T-Lymphozyten mit hochpolymorphen Oberflächenstrukturen des MHC (Major Histocompatibility Complex) Antigens. MHC determiniert genetisch die Zugehörigkeit

zum eigenen Organismus [Zinkernagel R.M., Doherty P.C. 1997]. Wird die Oberfläche als „fremd“ erkannt, so kommt es zu einer Sensibilisierung der T-Lymphozyten. Bei erneutem Kontakt zwischen dem Antigen (Allergen) und einer spezifisch sensibilisierten T-Zelle erfolgt die Proliferation und Differenzierung zu T-Effektorzellen. Ein klassisches Beispiel der allergischen Reaktion vom verzögerten Typ ist das allergische Kontaktekzem, das erstmals 1895 von JOSEF JADASSOHN als Kontaktüberempfindlichkeit gegenüber Quecksilbersalzen beschrieben wurde [Jadassohn J. 1895]. Bei der Kontaktdermatitis wird die Tertiärstruktur der MHC Determinante durch niedrig-molekulare Fremdsubstanzen (z.B. Metallsalze) verändert und die Antigen-Präsentierende Zelle somit als „fremd“ erkannt. Ungeklärt ist, ob die MHC Determinante durch Bindung von Fremdsubstanzen oder direkt durch physikalisch-chemische Einflüsse verändert wird. Arzneimittel Exantheme, Tuberkulin Reaktionen sowie die Abstoßung von Organtransplantaten sind weitere typische Beispiele für eine Typ IV-Reaktion.

1.2.5 Granulomatöse Reaktion (Typ V-Allergie)

Die Typ V-Reaktion wird als granulomatöse Reaktion bezeichnet. Bei diesem Reaktionstyp bilden sich innerhalb von zwei bis fünf Wochen nach Injektion von Fremdsubstanzen (z.B. Zirkonium-Ion oder lösliches Kollagen) Epitheloidzellgranulome [Ring J. 1995].

1.2.6 Stimulierende Überempfindlichkeit (Typ VI-Allergie)

Bei der stimulierenden Überempfindlichkeit „stimulating hypersensitivity“ nach ROITT kommt es zu einer spezifischen Antikörperwirkung [Roitt I. 1997], welche nicht von allen Immunologen als Allergie-Typ anerkannt wird. Dies geschieht beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (LATS = Long Acting Thyroid Stimulating Factor) oder bei der Myasthenia gravis mit Antikörpern gegen den Acetylcholin-Rezeptor an der motorischen Endplatte. Andere Beispiele sind der arzneimittelinduzierte Lupus erythematoses, der durch Hydralazin und Procainamid

hervorgerufen wird, sowie die Insulinresistenz, bei der nach Injektion von Rinder-Insulin Anti-Insulin-IgG-Antikörper produziert werden [Lebovitz H. E. 1997].

1.3 Diagnostik

Es ist bisher nicht gelungen, einen klinischen, histologischen oder immunochemischen Marker zu finden, der eindeutig eine atopische Erkrankung bestätigt oder ausschließt. Vielmehr beruht die Diagnose auf einer Kombination aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Hauttestungen (Skin-Prick-Test), In-vitro-Diagnostik und Provokationstests. Für die Erhebung der Eigen- und Fremdanamnese liegen verschiedene standardisierte, auf die jeweilige Symptomatik zugeschnittene, Fragebögen vor. Dabei muss immer berücksichtigt werden, wer geantwortet hat. Anhand der Verwendung des „ISAAC Questionnaire“ (International Society for Augmentative and Alternative Communication) konnte gezeigt werden, dass die Asthmaprävalenz im zurückliegenden Jahr bei Selbstbeantwortung doppelt so hoch war, als wenn die gleichen Fragen von Eltern beantwortet wurden [Foucard T. 1985, Strachan DP. et al. 1994]. Bei jedem Verdacht auf eine allergische Erkrankung müssen andere, nichtallergische Krankheiten ausgeschlossen und der genaue körperliche Zustand des Betroffenen eruiert werden. Deshalb ist nach der Anamnese die Körperliche Untersuchung zur Groborientierung und als Grundlage weiterer Untersuchungen indiziert. Wichtig ist dabei, eine Schwerpunktuntersuchung des betroffenen Organsystems vorzunehmen [Grevers G., Röcken M. 2001]. Der Skin-Prick-Test hat bei richtiger Anwendung, die einen ausgebildeten und geübten Durchführenden voraussetzt, gegenüber der Bestimmung des IgE-Spiegels und dem Phadiatop-Test (Atopy Panel Test) den besten positiven Vorhersagewert und höchste Effizienz, um respiratorische atopische Erkrankungen zu diagnostizieren [Tschopp J.M. et al. 1998]. Die Durchführung dauert ungefähr 15 Minuten.

Die zu testenden Allergene werden in flüssiger Form auf die Haut aufgebracht und die entsprechende Stelle beschriftet, wie in Abbildung 1 dargestellt. Danach wird mit Hilfe einer Lanzette das Allergen in die oberen Hautschichten eingebracht. Nach 15 Minuten wird das Ergebnis in Form von Quaddeln an den entsprechenden Stellen sichtbar.

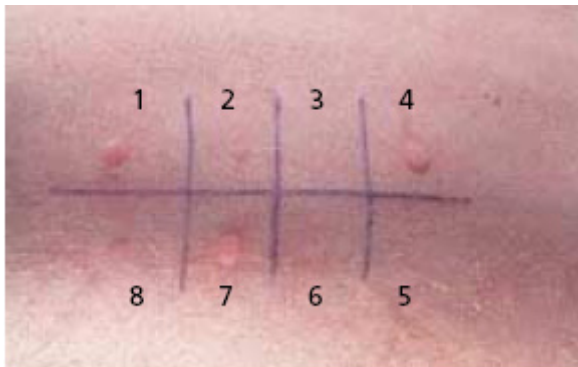


Abbildung 1: Skin-Prick-Test bei Inhalationsallergenen

Von links oben im Urzeigersinn:

- 1** Hausstaubmilbe, **2** Gras, **3** Hund,
- 4** Positivkontrolle Histamin,
- 5** Negativkontrolle NaCl 0,9%,
- 6** Katze, **7** Bäume, **8** Gras

Wichtig ist jedoch zu beachten, dass der Patient rechtzeitig die Antihistaminika abgesetzt hat [Bousquet J. 1998]. Das Ergebnis kann sofort abgelesen werden und es ergeben sich Hinweise über die Sensibilisierung gegenüber spezifischen Allergenen. Allerdings schränkt die Qualität und Standardisierung der benutzten Allergenextrakte die Testreliabilität ein [Position paper Allergy 1993]. Nach Durchführung eines solchen Hauttests sollte der Patient eine halbe bis eine Stunde unter Beobachtung bleiben, um eventuell auftretende anaphylaktische Reaktionen zu erkennen und beherrschen zu können. Spezifische IgE-Antikörper im Serum dienen seit drei Jahrzehnten dem Nachweis von Soforttypsensibilisierung [Hammilton R.G., Kagey-Sobotka A. 2000], besonders wenn Hauttests nicht in Frage kommen [Kleine-Tebbe J. et al. 2001], wie z.B. bei Schock in der Anamnese, für den Hauttest ungeeignete Allergenen oder ihn beeinflussenden Medikamenten, Säuglingen und Kleinkindern, Urtikaria factitia oder generalisierten Hauterkrankungen. Ein weiterer Vorteil ist, dass Antihistaminika weiterhin eingenommen werden können. Ergebnisse der Klasse 2 und größer werden als klinisch signifikant, der Klasse 1 als grenzwertig oder negativ und der Klasse 0 als negativ interpretiert. Zu beachten ist allerdings, dass die Sensitivität in Abhängigkeit von den untersuchten Allergenen schwankt. Sie ist bei Inhalationsallergenen größer als bei Nahrungsmittelallergenen [Sanz M.L. et al. 1996]. Die Konzentration spezifischer IgE-Antikörper sollte idealerweise unter Berücksichtigung der gesamten IgE bewertet werden. Für ein Allergiescreening ist die Bestimmung des IgE kein geeigneter Test, da das Messergebnis durch zu viele Faktoren, wie beispielsweise parasitäre Erkrankungen, beeinflusst wird. Heute werden immer mehr neue Marker gesucht, um die Diagnose einer Allergie einfacher und sicherer zu gestalten. Hierzu wird besonders gezielt im Bereich von zellulären und humoralen Signalüberträgerstoffen,

aber auch auf molekularbiologischer Ebene geforscht [Ishizaka K., Ishizaka T. 1967, Wuthrich B. et al. 1995]. An dieser Stelle stellt sich nur die Frage, inwieweit die verbesserte Diagnostik und Aufklärung der Patienten für den drastischen Anstieg der Allergieprävalenz mitverantwortlich sind. Wichtig ist immer zu bedenken, dass sowohl ein positiver Skin-Prick-Test als auch erhöhte Plasmaspiegel für IgE oder IgE spez. allein, ohne entsprechende Anamnese, für die Diagnose einer Allergie nicht ausreichend sind.

1.4 Therapie

1.4.1 Prävention

Die Prävention von allergischen Erkrankungen ist darauf ausgerichtet, das Umfeld möglichst allergenarm zu gestalten. Hierbei können drei verschiedene Formen unterschieden werden. Die primäre Prävention ist die Verhinderung einer Sensibilisierung. Die sekundäre Prävention beschreibt die Verhinderung der Krankheitsmanifestation bei bereits erfolgter Sensibilisierung. Unter tertiärer Prävention werden alle Versuche verstanden, die unternommen werden, um bei bereits symptomatischen Patienten das Ausmaß der Allergie zu reduzieren [Hide D.W. 1995]. Bei Säuglingen und Kleinkindern spielen viele verschiedene Faktoren eine Rolle. Die Muttermilch bei familiär belasteten Neugeborenen wird derzeit sehr kontrovers diskutiert. So liegen Studien vor, die das Stillen befürworten [Saarinen U.M., Kajosaari M. 1995], andere geben vollhydrolysierte Formulanahrung den Vorzug [Businco L. et al. 1993]. Als eine präventive Maßnahme konnte die Diät der stillenden Mutter erkannt werden [Hattevig G. et al. 1989, Zeiger R.S. et al. 1989]. Weitere einflussnehmende Faktoren sind der Beginn der Beikostgabe, Infektionen im Kleinkindalter und die Gestaltung des täglichen Umfelds des Kindes. Vor allem eine Reduktion der potentiellen Allergene als primäre Prävention im Innenraum ist wichtig, da sich Kinder in den ersten Lebensjahren dort häufig aufhalten. Generell ist davon auszugehen, dass in Haushalten mit Katzen und Hunden die Konzentration von Tierallergenen erhöht ist [Lau-Schadendorf S., Wahn U. 1991]. Für Hausstaubmilbenallergiker ließ sich zeigen, dass Encasings für Matratzen, Kissen und Bettdecken die Allergenbelastung reduzieren und die Symptome vermindern können [Ehnert B. et al.

1992, Frederick J.M. et al. 1997]. Wichtig sind außerdem Kenntnisse über die Lebensbedingungen von Milben. So sind kühle, trockene Räume anzustreben und die Kleidung, aber auch Plüschtiere bei über 58 °C zu waschen [Andersen A., Roesen J. 1989, Evans R. 3rd 1992]. Ebenso erhöht das Aufwachsen in einem Raucherhaushalt das Risiko einer allergischen Sensibilisierung im frühen Kindesalter, was auch schon während der Schwangerschaft gilt [Gergen P.J. et al. 1988 bis 1994]. Der Tabakrauch scheint über einen adjuvanten Effekt zu wirken [Kulig M. et al. 1999]. Viele Maßnahmen der primären Prävention werden auch in der sekundären und tertiären verwendet. Ergänzend kommen hier noch sowohl die antiallergische als auch die antientzündliche Pharmakotherapie und die spezifische Immuntherapie hinzu, denen teilweise präventive Effekte in Bezug auf neue Sensibilisierungen und Ausweitung der Symptomatik zugesprochen werden.

1.4.2 Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie bei atopischen Erkrankungen ist in der Regel eine symptomatische antiallergische und antientzündliche Therapie. Sie wird eingesetzt, wenn eine Allergenkarenz alleine nicht den erwünschten Erfolg bringt oder wenn ein schneller Wirkungseintritt erforderlich ist.

1.4.2.1 Kortikosteroide

Glukokortikoide oder Kortikosteroide können heute als die effektivsten Arzneisubstanzen für die Therapie von allergischen Reaktionen eingesetzt werden [Bachert C. et al. 2003]. Durch lokale Gabe lässt sich bei kontinuierlicher Anwendung eine hohe Schleimhautkonzentration bei minimalem Risiko systemischer NW erreichen [Bonsmann U. et al. 2001]. Ein Wirkmechanismus der Kortikosteroide ist in der Veränderung des Synthespektrums verschiedener Mediatoren der allergischen Entzündung, wie IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, IFN- und RANTES, zu sehen. Aufgrund der Änderung der Proteinsynthese durch diese Medikamente setzt die Wirkung erst mit Latenz ein [Bentley A.M. et al. 1996, Wang J.H. et al.

1996, Meltzer E.O. 1997, Fokkens W.J. et al. 1997]. Auch die Expression der Rezeptoren der genannten Zytokine wird durch die Therapie verändert [Wright E.D. et al. 1998]. Kortikosteroide beugen außerdem der Exsudation vor und reduzieren die Zahl der zirkulierenden inflammatorischen Zellen, welche Lymphozyten, Mastzellen, Basophile, Eosinophile, Makrophagen und Neutrophile einschließen [Meltzer E.O. 1997]. Durch den Rückgang von Entzündungszellinfiltraten in den betroffenen Geweben beim Asthma vermindert sich die bronchiale Hyperreagibilität, und die Verdickung der Lamina reticularis der Basalmembran ist rückläufig [Hoshino M. et al. 1998]. Die Epithelregeneration und die mukoziliäre Clearance werden verbessert. Auf diese Weise wird einer Chronifikation des entzündlichen Geschehens entgegengewirkt. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass die Kortikosteroide der Downregulation der β -Adrenozeptoren entgegenwirken und so die Empfindlichkeit gegenüber den therapeutisch eingesetzten β -Adrenergika verbessert wird [Chung K. 1998]. Die Kortikoide entfalten ihre Wirkung über intrazelluläre zytoplasmatische Glukokortikoidrezeptoren, die bei Aktivierung ein Dimer bilden und in den Zellkern wandern. Aus Interaktion mit der DNA resultiert eine Veränderung der Transkriptionsrate von Zellmediatoren, Rezeptormolekülen und Enzymen [Delacourt C. 1999]. Für die inhalative Anwendung bei Asthma stehen verschiedene Zubereitungen, wie Dosieraerosole oder Autohaler, zur Verfügung. Hierbei wird angestrebt, möglichst viel des Medikaments in die kleinen Bronchien zu bringen, was allerdings die richtige Technik des Patienten voraussetzt [Simon R.A. 1999]. Auch bei allergischer Rhinitis, Konjunktivitis und atopischer Dermatitis kommen Topika zur Anwendung [Lumry W.R. 1999]. Die systemische Gabe beschränkt sich auf eine stark ausgeprägte atopische Symptomatik, massive Krankheitsexazerbation und Behandlung anaphylaktischer Schocksituationen. Bei Kindern, Schwangeren und Patienten mit bekannten Kontraindikationen sind orale GK zu vermeiden. Die bekannten Nebenwirkungen von systemischen GK, insbesondere bei längerem Gebrauch sind zu beachten [Bachert C. et al. 2003].

1.4.2.2 H1-Antihistaminika

Antihistaminika gehören neben den topischen Glukokortikoiden zu den Therapeutika der ersten Wahl bei intermittierenden und persistierenden allergischen Reaktionen

[Bachert C. et al. 2003]. Die H1-Antihistaminika der ersten Generation rufen alle starke Müdigkeit hervor [Bachert C. 1998]. Deshalb werden sie heute noch als Schlafmittel und bei urtikariellen Reaktionen mit starkem Juckreiz verwendet.

Kennzeichen der zwei Generationen sind eine geringere bzw. fehlende Sedierung und eine höhere Rezeptorspezifität [Bousquet J. et al. 2001]. Die Passage der Blut-Hirn-Schranke ist stark eingeschränkt [Bachert C. 1998]. Ihre Indikation ist die allergische Rhinitis und Konjunktivitis, Neurodermitis mit ausgeprägtem Juckreiz sowie die chronische Urtikaria [Soter N.A. 1990, Graft D.F. 1996, Zuberbier T., Henz B.M. 1999]. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass H1-Antihistaminika der zweiten Generation noch weitere Wirkungen besitzen, die den Verlauf allergischer Erkrankungen günstig beeinflussen. Hier ist der hemmende Einfluss auf die Histaminfreisetzung aus Mastzellen, die verminderte Expression von Zelladhäsionsmolekülen sowie die Herabsetzung von eosinophilen Markern und proinflammatorischen Zytokinen zu nennen [Ciprandi G. et al. 1996, Campbell A. et al. 1997, Ciprandi G. et al. 1997]. Die neusten zur Verfügung stehenden Antihistaminika werden aufgrund einiger neuer Eigenschaften schon als „dritte Generation“ bezeichnet. Basierend auf dem ARIA Workshop-Report [Bousquet J. et al. 2001] und einer Stellungnahme der EAACI [Bousquet J. et al. 2003], werden sie durch folgende Kriterien definiert:

- Spezifisch potenter H1 Rezeptor Antagonismus
- keine Interferenz mit der Nahrungsaufnahme, anderen Arzneistoffen oder intestinalen Transportproteinen
- additive antiallergische Effekte
- Wirkung auf alle Symptome der Allergie einschließlich der nasalen Obstruktion
- keine Sedierung oder Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistung
- keine kardiotoxischen Effekte
- keine anderen Nebenwirkungen wie anticholinerge Effekte, Gewichtszunahme, Leber- und Nierentoxizität

1.4.2.3 Sympathomimetika

Die Hauptindikation der β 2-Mimetika ist die Therapie des allergischen Asthma bronchiale. Es handelt sich hierbei häufig um eine inhalative Bedarfsmedikation bei Luftnot oder um die ergänzende Einnahme bei einer Glukokortikoidbasistherapie

[Dolen W.K. 1996, Heino M. 1994]. β_2 -Adrenergika senken auch die bronchiale Hyperreagibilität [Pedersen B. et al. 1993]. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Reaktion bei Allergenexposition erfolgt eine inhalative oder intravenöse Gabe. Das Adrenalin als wichtigstes Medikament zur Soforttherapie des anaphylaktischen Schocks kann sowohl intravenös als auch endotracheal gegeben werden. Es führt β -adrenerg vermittelt zu einer Abschwellung der Bronchialschleimhaut, zu einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur, sowie zur Verbesserung der Kreislagsituation infolge einer Vasokonstriktion.

1.4.2.4 Anticholinergika

Die Anwendung erfolgt in der Regel nur topisch bei Asthma bronchiale mit ausgeprägter cholinerg Komponente. Außerdem besitzen sie eine Wirkung auf die nasale Sekretion.

1.4.2.5 Methylxanthine

Durch Hemmung der Phosphodiesterase kommt es zu einer Erhöhung des cAMP, was zu einer Bronchospasmolyse, aber auch zu einer Steigerung der Kontraktionskraft der Atemmuskulatur führt. Die Beeinflussung der Entzündung ist gering und daher therapeutisch nur von untergeordneter Bedeutung. Die Hauptanwendung ist die Therapie des Status asthmaticus. Da Theophyllin nur eine sehr geringe therapeutische Breite besitzt, ist die Kontrolle des Plasmaspiegels wichtig. Inhalative β_2 -Sympathomimetika sind der oralen Therapie mit Theophyllin aus Gründen der Patientenbefindlichkeit und der Effektivität vorzuziehen [Pollard S.J. et al. 1997].

1.4.2.6 Cromone

Der genaue Wirkmechanismus der Substanzen Cromoglicinsäure und Nedocromil-Natrium ist noch nicht verstanden. Es ist aber bekannt, dass beide die Freisetzung von Histamin und anderen Mastzellmediatoren hemmen, woraus eine geringere Rekrutierung von Eosinophilen resultiert [Maxwell D.L. et al. 1993, Calhoun W.J. et al. 1996]. Neben den Mastzellen werden noch Epithelzellen der Nase, Lymphozyten und weitere Entzündungszellen in ihrem Sekretionsverhalten beeinflusst [Mekori Y.A. et al. 1993, Davies R.J. 1996]. Cromone werden nach oraler Gabe praktisch nicht resorbiert und stehen daher nur als lokale Therapeutika zur Verfügung [Bachert C. et al. 2003]. Die Haupteinsatzgebiete der Cromone sind die Prophylaxe des Asthma bronchiale sowie der allergischen Rhinitis und Konjunktivitis [Creticos P. et al. 1995, Hingorani M., Lightman S. 1995]. Eine Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität, Rückgang chronischer Symptome sowie eine verbesserte Lungenfunktion können bei Asthma durch Nedocromil erreicht werden [Creticos P.S. 1996].

1.4.2.7 Immunsuppressiva

Beispiele für zwei verschiedene Immunsuppressiva, die aber über den gleichen intrazellulären Rezeptor, das Immunophilin, in T-Lymphozyten wirken, sind Cyclosporin A und Tacrolimus [Kon O.M, Kay A.B. 1999]. Besonders bei Transplantationen und Autoimmunerkrankungen sind diese interessant, da es über mehrere Zwischenschritte zu einer Verminderung der Transkription von Zytokingenen in mRNA kommt. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass auch bei atopischer Dermatitis und chronischer Urtikaria eine Verbesserung der Symptomatik eintritt, so wird neuerdings auch Tacrolimuscreme angewendet [Toubi E. et al. 1997, Bottari V. et al. 1999]. Selbst bei Asthma ist ein additiver therapeutischer Effekt zu sehen [Redington A.E. et al. 1998].

1.4.2.8 Leukotrienrezeptorantagonisten

Bei dieser relativ neuen Medikamentengruppe handelt es sich um die ersten Antiasthmatica mit einem genau bekannten Wirkungsansatz [Jäger L., Kroegel C. 1998]. Die Erkenntnis, dass die Leukotriene als sehr potente Bronchokonstriktoren, Chemotaxine für Eosinophile sowie Induktoren der Mukosezernierung und Gefäßpermeabilitätssteigerung erkannt wurden, war Grundlage der Entwicklung [Rachelefsky G. 1997]. Neuere Erkenntnisse schreiben ihnen auch antientzündliche Eigenschaften zu [Kroegel C. et al. 1999]. Der Einsatz erfolgt bei Patienten mit Analgetikaintoleranz sowie bei belastungsinduziertem und durch Allergene verursachtem Asthma [Busse W.W. et al. 1999]. Klinisch erfolgt die Anwendung in Kombination mit Antihistaminika, inhalativen und systemischen Kortikoiden sowie β_2 -Sympathomimetika [Roquet A. et al. 1997, Dahlen S.E. 1998].

1.4.2.9 Anti-IgE-Antikörper

Mit Hilfe spezifischer Antikörper, welche IgE-Antikörper in ihrer Wirkung blockieren können, ist es gelungen, in klinischen Studien die Symptome bei allergischen Asthmatikern drastisch zu bessern und die Entzündungsreaktion zu reduzieren. Damit verbunden war auch eine deutliche Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität. Somit steht ein steroidunabhängiger Ansatz zur Reduktion der Beschwerden, zur gleichzeitigen Verminderung der Entzündung und damit zur Dämpfung der bronchialen Hyperreagibilität zur Verfügung [Barnes P.J. 2000]. Ein gegen den, für die Bindung an den hochaffinen IgE-Rezeptor verantwortlichen Fc-Teil des menschlichen IgE gerichteten Antikörper, liegt in rekombinanter humanisierter Form mit 95% humanem Proteingehalt, aber gleicher Bindungsaffinität zu IgE, wie die Ausgangsform vor [Hamelmann E. 2003]. Der erste Antikörper, der nicht mehr durch direkte Quervernetzung zellständiger IgE-Moleküle die Mastzelldegranulation triggerte, war ein monoklonaler Antikörper der Maus. In weiteren Arbeitsschritten wurde der Maus-Antikörper zu 95% durch menschliches IgG1 ersetzt. Nur die Bindungsstelle selbst stammt noch aus dem Molekül der Maus. Der Arbeitstitel des Moleküls verrät etwas über die Anzahl der Entwicklungsschritte. "rhuMAb-E25" ist

der 25. wirksame rekombinante humane monoklonale Antikörper (Antibody) gegen Immunglobulin E, unter dem Namen Omalizumab (Xolair®) bekannt. An einer neuen Variante rhuMAb-E26 wird bereits gearbeitet [Czajka 2001].

1.4.3 Spezifische Immuntherapie

Seit ihrer Einführung 1911 durch FREEMAN und NOON kommt die Immuntherapie als Desensibilisierungsbehandlung, vor allem bei Allergien gegen Inhalationsallergene, wie Pollen, Hausstaubmilben und Tierhaare, aber auch Insektengiftallergien, zur Anwendung [Freeman J. 1911, Noon L. 1911]. Sie stellt bisher die einzige Behandlung dar, die den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen beeinflussen und den Ausbruch von Asthma verhindern kann [WHO Position Paper 1998]. Nachdem die WHO bereits 1998 die spezifische Immuntherapie (SIT) als einzige kausale Therapie bei allergischer Rhinitis und Asthma anerkannt hat, wird sie inzwischen auch von der ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) empfohlen [Satellitensymposium 15.3.2002]. Bei Nahrungsmittelallergien wird eine SIT in der Regel nicht durchgeführt.

Wichtig für die Indikationsstellung SIT sind der Nachweis einer IgE-vermittelten Allergie, ein positiver Hauttest und ein spezifischer Provokationstest. Ein positiver Hauttest allein darf niemals Anlass für eine Hyposensibilisierung sein [Satellitensymposium 14. 9.2002]. Bei einer gesicherten Allergie sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mit der spezifischen Immuntherapie begonnen werden, um einer Sensibilisierung gegenüber weiteren Allergenen vorzubeugen und eine Organmanifestation zu verhindern [Des Roches A. et al. 1997]. Bei Patienten mit allergischer Rhinitis ist es dadurch möglich, die Entwicklung von Asthma zu verzögern oder sogar zu vermeiden. Die besten Erfolge erzielt eine SIT, wenn die Allergie erst kurz besteht und die Anzahl der Allergene relativ gering ist [Bousquet J. et al. 1998]. Unter SIT kommt es in der Regel rasch zu einem starken Anstieg von IgG Antikörpern gegen die verwendeten Allergene, was auch zum ersten immunologischen Erklärungsansatz zur Wirksamkeit dieser Therapie geführt hat, den „blockierenden“ IgG Antikörpern [Creticos P.S. et al. 1984]. Sie sollten Allergene binden, bevor sie zellständiges IgE kreuzvernetzen konnten. Wenn auch nicht im gleichen Maße wie früher, wird auch heute der Induktion von allergenspezifischem IgE erhebliche Bedeutung beigemessen, vermittelt über einen Reihe von Mechanismen, so die Stimulation von hemmenden IgG-Rezeptoren [Daeron M. 1997]. Mehr im Zentrum der Überlegung zum Wirkprinzip der SIT steht heute allerdings die T-Zellantwort, die letztlich auch die B-Zellantwort steuert. Die Untersuchungen konzentrieren sich vor

allem auf CD4+-T-Helfer-Zellen. So wurde eine Umorientierung der Polarisierung von Th2 in Richtung Th1 beschrieben [Secrist H. et al. 1993, Jutel M. et al. 1995, Ebner C. et al. 1997]. Außerdem ist nach SIT die Freisetzung von Leukotrienen und Histamin aus Basophilen gehemmt, teilweise vermittelt durch IL-10 [Pierkes M. et al. 1999]. Im Gewebe ist der Einstrom von Eosinophilen vermindert und deren Aktivierung ebenfalls gehemmt [Rak S., Hakansson L., Venge P. 1990]. Somit weist die SIT antientzündliche bzw. entzündungsprotektive Effekte auf, indem sie vielen immunologischen Störungen oder Imbalancen atopischer allergischer Krankheiten entgegenwirkt.

Die fundamentale Beeinflussung der allergischen Immunantwort durch die SIT erklärt auch den Therapieerfolg über das Ende der Behandlung hinaus.

Außerdem konnte eine präventive Wirkung gegen den Erwerb weiterer Sensibilisierungen und der Ausbreitung der Organmanifestation durch klinische Studien belegt werden [Saloga J. 2003].

Die Behandlung beginnt mit einer Aufbauphase, in der kontinuierlich steigende Mengen des Allergens verabreicht werden. Die Dauer hängt von verschiedenen Faktoren ab. Danach schließt sich eine 3-5 jährige Erhaltungsphase an, in der regelmäßig die erreichte verträgliche Allergenmenge appliziert wird. In einer Studie konnte bei mindestens dreijähriger Immuntherapie eine höhere Effektivität als bei kürzeren Therapiezeiträumen gezeigt werden [Des Roches A. et al. 1996]. Auch nach Beendigung der SIT hält der Therapieerfolg noch für einige Jahre an [Durham S.R. et al. 1999, Cools M. et al. 2000].

Nach Applikation wird eine mindestens 20 Minuten (bei Insektengiftallergie mindestens 60 Minuten) dauernde Überwachung empfohlen, da die meisten unerwünschten Nebenwirkungen in dieser Zeit auftreten. Aufgrund der Gefahr der Verschlimmerung ist eine umgehende Behandlung nötig [American Academy of Allergy 1994, Karaayvaz M. et al. 1999]. Diese ist besonders wichtig bei verkürzten Therapieprotokollen und hochsensibilisierten Patienten. Ein überdurchschnittlich hohes Risiko, schwerwiegende Reaktionen zu entwickeln, haben Patienten mit Asthma, bei denen bronchospastische Beschwerden im Vordergrund stehen. Außerdem ist das Risiko erhöht bei gleichzeitiger Gabe von β -Blockern, systemisch unangepasster Dosissteigerung und anschließender Kreislaufbelastung [Hejjaoui A. et al. 1992, Creticos P.S. et al. 1996]. Indikation besteht vor allem bei Allergikern die durch Pharmakotherapie nicht ausreichend behandelt werden können, wo eine schlechte Therapiecompliance bestand oder infektgetriggerte Obstruktionsreaktionen nicht in

Rechnung gestellt wurden, wo einer Manifestation entgegengewirkt werden soll und eine Vermeidung des Allergens nicht möglich ist.

Eine relative Kontraindikation besteht bei Patienten mit schweren immunologischen oder malignen Erkrankungen, schweren psychischen Störungen und pharmakologisch nicht zu kontrollierendem Asthma oder irreversibler Obstruktion. Auch Personen mit KHK, schwerer arterieller Hypertonie und β -Blockertherapie gehören zu dieser Gruppe, da die Adrenalingabe bei anaphylaktischen Reaktionen vital gefährdend wäre oder durch die Blockade der Rezeptoren wirkungslos bliebe [Malling H.J., Weeke B. 1993].

Schwangerschaft bildet ebenfalls eine Kontraindikation für die SIT, wobei bei einer lebensbedrohlichen Insektengiftallergie die Fortsetzung einer bereits begonnenen Therapie trotz bereits beschriebener Fälle von Frühgeburtlichkeit [Markert AJRI] ratsam ist. Allerdings wird eine modifizierte Allergendosis empfohlen [Metzger W.J. 1990].

Die SIT ist erfolgreich bei mono- und oligosensibilisierten Patienten. Mischungen von Allergenen sind möglich, bei nicht verwandten Allergenen sollten sie jedoch vermieden werden. Saisonale und perenniale Allergene (Baum-, Gräser- und Parietariepollen, Hausstaubmilben, Katzenallergene, *Claudosporium* und *Altanaria*) eignen sich für die SIT. Für diese Allergene ist eine Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen worden.

Die subcutane SIT gilt heute bei zahlreichen Allergologen als Gold-Standard, auch wenn die sublinguale Applikation mit Schlucken des Extrakts für die saisonale allergische Reaktion bereits vielfach von Wissenschaftlern und Fachgesellschaften empfohlen wird [Bousquet J. et al. 2001, Brown J.L., Frew A.J. 2001] [WHO-ARIA-Cochrane Review].

Die subcutane Immuntherapie ist heute als effektive Behandlung vor allem der allergischen Rhinokonjunktivitis und der Insektengiftallergien etabliert und gehört zum Therapiestandard dieser Erkrankungen. Dies gilt (noch) nicht für die lokalen Applikationsformen (d.h. oral, sublingual und nasal) der spezifischen Immuntherapie [Fuchs T. Klimek L. 2000]. Der Unterschied zwischen sublingualer und oraler Immuntherapie besteht in der Verweildauer des Medikamentes im Mund. Bei oraler Therapie wird gleich geschluckt, bei sublingualer Therapie verbleibt die Flüssigkeit einige Minuten im Mund bevor es geschluckt oder ausgespuckt wird. Passalacqua hat die Resorptionszeit = aktiver Prozess der LH- Zellen im Mund berechnet, sie liegt bei ca. 2 bis max. 10 Minuten.

Historisch gesehen ist dies interessant, da die orale Therapie älter ist als die systemische. Als erste orale Immuntherapie ist die des Königs Mithridates VI von Pontus überliefert (2. vorchristliches Jahrhundert), zitiert nach [Back J.H. 1927]. 2000 Jahre später und 11 Jahre vor dem ersten Bericht über die subkutane Immuntherapie veröffentlichte der US-Amerikaner Curtis 1900 seine Erfahrungen mit der oralen Immuntherapie bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis [Curtis H.H. 1900]. 1905 erschien in Deutschland eine Arbeit über die orale Immuntherapie bei Kindern mit Milchallergie [Finkelstein H. 1905]. In den 80er Jahren wurden Arbeiten veröffentlicht, die darauf abzielten, durch orale Antigengabe die schweren Ekzemreaktionen nach Kontakt mit *Poison ivy* (*Rhus toxicodendron*) abzumildern: Die Idee zu diesen Versuchen basiert auf der überlieferten Erfahrung der Indianer Nordamerikas, die aus diesem Grund regelmäßig kleine Mengen der Blätter von *Poison ivy* kauten [Epstein W.L. et al. 1982, Watson E.S. et al. 1983].

Die orale Immuntherapie wurde zu Anfang des Jahrhunderts zunehmend eingesetzt, bis 1940 eine US-amerikanische Multicenterstudie bei Erwachsenen keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis erbrachte [Feinberg S.M. et al. 1940]. Seither sind lokale Applikationsformen der Immuntherapie in den angelsächsischen Ländern nahezu unbekannt. In Kontinentaleuropa wurde jedoch die orale Immuntherapie weiterhin eingesetzt, vor allem bei Kindern.

In letzter Zeit wächst erneut das Interesse an der lokalen Immuntherapie. Dies wird beschleunigt durch die technische Entwicklung, die es ermöglicht, dass Allergene noch besser charakterisiert und rekombinant in großen Mengen produziert werden können. Die orale Immuntherapie ist inzwischen durch die sublinguale und nasale Applikation ersetzt worden [Jorde W. 1996, Kägi M.K., Wuthrich B. 1998].

Die Verbreitung der sublingualen Immuntherapie und ihrer internationalen Anerkennung, sind in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Eine von der WHO anerkannte internationale Studie demonstriert die klinische und immunologische Wirkung der Präparate und ihre äußerst gute Verträglichkeit [Markert U. 2004]. Ein genauer Wirkmechanismus ist trotz inzwischen 90-jähriger Desensibilisierungsbehandlung bei Allergikern noch immer hypothetisch.

Die Langzeitwirkungen von Immuntherapien bei Allergien sind bisher wissenschaftlich nur in wenigen kleineren Studien untersucht worden, und Gegner der SLIT betonen das Fehlen von Untersuchungen zur Langzeitwirkung, obwohl bereits einige überzeugende Studien vorgelegt wurden, z.B. eine Studie mit

Pangramin von Khinchi [Khinchi MS. 2004]. Die vorliegende Arbeit hat deswegen zum Ziel, Langzeiteffekte der sublingualen Immuntherapie mit Sublivac zu analysieren.

1.5 Methoden zur Erfassung der Langzeitwirkungen von Medikamenten

1.5.1. Klinische Untersuchungen

Für klinische Untersuchungen müssten sich Patienten entweder in dauernder ärztlicher Behandlung oder Nachsorge befinden oder nach Abschluss der Behandlung erneut in die Praxis oder Klinik einbestellt werden. Diese Methode bedeutet einen vergleichsweise hohen organisatorischen Aufwand. Außerdem ist es schwierig, Patienten, die sich relativ gesund fühlen, zu einem Arztbesuch zu bewegen.

1.5.2. Anamnestische Untersuchungen

1.5.2.1 Tagebücher

Patiententagebücher werden in vielen Fällen während einer Therapie geführt. Jahre nach Beendigung der Therapie und weitgehender Symptommfreiheit, bei der es nicht mehr um tägliche Aufzeichnung geht, sondern um die Einschätzung des gesundheitlichen Gesamtbildes über einen längeren Zeitraum, ist diese Methode nicht passend. Sie würde einen übermäßigen Zeit- und Organisationsaufwand bedeuten, der durch Teilnahme-Abbrüche oder Ablehnung zu einer geringen Quote auswertbarer Daten führt.

1.5.2.2 Fragebögen

Den Patienten könnten Fragebögen zugesandt werden mit der Bitte, diese ausgefüllt zurückzusenden. Der Erfolg dieser Aktionen liegt im Allgemeinen aber unter 20% Rücksendequote. Es wäre hierbei sehr schwierig, aussagekräftige Patientenzahlen zu erreichen [Bortz J., Döring N. 2002].

1.5.2.3 Telefonbefragungen

Telefonbefragungen stellen keinen großen Aufwand und keine besondere Belastung für die Patienten dar, wenn die Fragen gut verständlich und strukturiert sind und die Befragung nicht unnötig lange dauert. Im günstigen Fall kann die Befragung von den Patienten als willkommenes Gespräch empfunden werden, um mit einer medizinisch geschulten Person über ihren gesundheitlichen Zustand zu sprechen. Es kann aber auch erwartet werden, dass sich einzelne Befragte durch einen unerwarteten Anruf gestört fühlen. Unter Abwägung der Vor- und Nachteile wurde schließlich diese Methode zur Durchführung der vorliegenden Promotionsarbeit benutzt.

2. Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist, die Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie bei Allergien zu untersuchen.

Zu diesem Zweck werden retrospektiv im Telefon-Interview durch Selbsteinschätzung verschiedene subjektive Parameter der Befindlichkeit und Beschwerden bei Allergikern vor Therapie, unmittelbar nach sublingualer Therapie sowie einen längeren, meist mehrjährigen Zeitraum nach sublingualer Therapie untersucht.

Hauptsächlich von Interesse waren die Korrelationen von:

- Symptomatik vor, unmittelbar nach und lange nach der Therapie
- Alter und Geschlecht der Patienten
- Dauer der Behandlung
- Dauer seit Ende der Behandlung
- Medikamentenverbrauch vor, während und nach der Therapie
- Dauer der Symptomatik vor Beginn der Therapie
- Abhängigkeit vom verabreichten Allergen

Außerdem wurden folgende Parameter untersucht:

- Compliance des Patienten
- Abbruchrate und -gründe
- Verträglichkeit des Medikamentes
- Generelle Beurteilung der Anwendung
- Weiterempfehlungstendenz

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

Für die Durchführung der Studie wurden eine zufällige Auswahl an Patienten getroffen, die eine Sublingualtherapie mit SUBLIVAC® B.E.S.T. der Firma HAL durchgeführt haben oder durchführen, wobei der Beginn mindestens 24 Monate zurück liegt. Alle Patienten haben eine gesichert nachgewiesene Allergie mit mindestens CAP-Klasse 3 auf verschiedene Allergene wie z.B. Bäume (38,5%), Gräser (38,8%), Kräuter (10,1%), Schimmel (7,3%), Haustiere (6,4%) und Nahrungsmittel (7,3%). Bei den allergischen Patienten lagen entweder intermittierende obstruktive Atembeschwerden, rezidivierende rhinokonjunktivale Symptome oder in seltenen Fällen ekzematöse Hautbeschwerden bzw. eine Kombination der genannten Krankheitsbilder vor. Insgesamt wurden 121 Personen, davon 75 Patienten der Kinderklinik des Robert Koch Krankenhauses in Apolda, und 46 Patienten der Kinderarztpraxis Dr. Licht in Saalfeld, befragt.

Von diesen 121 Personen können 109 in die Auswertung einbezogen werden. Bei den restlichen 12 war eine Beantwortung der Fragen aufgrund von Therapieverweigerung und mangelnder Compliance nicht möglich. Diese Patienten haben zwar mit der Therapie begonnen bzw. es erfolgte eine Bestellung des Medikaments, es kam aber nie zur Anwendung, oder die Therapie wurde nach wenigen Anwendungen abgebrochen, da die Patienten die Anwendung als zu aufwendig empfanden.

Die Befragung der Patienten erfolgte telefonisch, da auf diese Weise die höchste Teilnahmequote erzielt werden konnte. Alle in die Kategorie fallenden Personen, welche nach ihren persönlichen Angaben in der Klinik bzw. Praxis noch erreichbar waren, wurden in die Befragung einbezogen, und haben zu 100% bereitwillig teilgenommen. Insgesamt wurden 109 Personen im Alter zwischen 8 und 22 befragt, davon 40,37% weiblich und 59,63% männlich. Das Patientenalter zu Behandlungsbeginn lag zwischen 5 und 14 Jahren, bis auf die Ausnahme von 2 älteren Patienten, bei ihnen handelte es sich um Eltern der behandelten Kinder.

Da es sich um eine Kinderklinik bzw. Kinderarztpraxis handelt, werden nur Patienten bis 18 Jahre behandelt, so dass in einigen Fällen die Behandlung zu diesem Zeitpunkt beendet oder bei anderen Ärzten weitergeführt wurde. Aus diesem Grund

wurden bei allen Patienten unter 20 Jahren die Befragung über die Eltern durchgeführt, da sie zum Behandlungszeitpunkt noch zu jung waren, um jetzt objektive Antworten zu geben. Die Behandlungsdauer mit SUBLIVAC betrug im Mittel 4 Jahre.

Für die Langzeitbeobachtung wurden nur die Patienten einbezogen, deren Behandlungsabschluss schon mindestens 12 Monate bei ganzjährigen Allergenen, oder mindestens eine Pollensaison bei saisonalen Allergenen zurückliegt.

3.2 Fragebogen

Zur Erlangung unserer Daten über die Wirkung/Langzeitwirkung des zu untersuchenden Medikamentes wurde ein Fragebogen erstellt, welcher sowohl in schriftlicher Form direkt vom Patient ausgefüllt, als auch als telefonisches Interview zu einem Ergebnis führt. Die gewonnenen Daten sollen eine möglichst objektive Einschätzung der Befindlichkeit der Patienten sowie eine Beurteilung des Medikamentes erlauben.

Es wurden Art, Dauer und Intensität der Allergien sowie andere Therapien, die vor und nach Behandlung stattgefunden haben, die regelmäßige Einnahme des Medikamentes (SUBLIVAC® B.E.S.T.) und Gründe für eventuelle Therapieunterbrechungen abgefragt. Hauptsächlich von Interesse waren Dauer der Behandlung sowie deren Verträglichkeit und natürlich die Veränderung der symptomatischen Beschwerden vor, während und nach der Behandlung.

Ein Befinden in statistisch auswertbaren Zahlen zu beschreiben ist sehr schwierig, vor allem, weil bei telefonischen Befragungen auf Vorlagen und visuelle Hilfsmittel verzichtet werden muss [Bortz J., Döring N. 2002]. Um dies für den Patienten trotzdem möglichst einfach zu gestalten, wurde eine Skala von 1 bis 6 für die Einschätzung der Befindlichkeit gewählt. Diese stellt eine, für jeden Menschen recht leicht vorstellbare Einteilung, aufgrund ihrer Äquivalenz zu Schulnoten, also 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = mäßig, 5 = schlecht, 6 = sehr schlecht, dar, und bietet außerdem keine mittlere Antwortkategorie (wie z.B. die „3“ auf einer Skala von 1 - 5). Erfahrungsgemäß führt die Einführung einer solchen "mittleren" Antwortkategorie, sei sie explizit vorgegeben (z.B. durch die Antwortkategorie "neutral") oder durch

Verwendung einer mehrstufigen Antwortskala mit ungerader Anzahl an Kategorien, eher zu Schwierigkeiten, als dass es mit Vorteilen verbunden ist, da sich viele Personen leichter auf einen Mittelwert festlegen, um einer Entscheidung aus dem Weg zu gehen [Stangel W. 1997].

Diese Angaben wurden für alle Symptome des Patienten einzeln, als auch zum Allgemeinbefinden abgefragt. Beschwerden werden natürlich von jedem Individuum unterschiedlich stark empfunden, so dass ein Vergleich dieser auf einer Skala nicht als aussagekräftiges Ergebnis gewertet werden kann. Deshalb verwenden wir in der Auswertung auch die Änderung der einzelnen Befindlichkeitsangaben zu verschiedenen Zeitpunkten, um somit die unterschiedliche Kategorisierung des Empfindens von Patienten relativ auszuschließen. Weiterhin waren von Interesse die Einschätzung der Verträglichkeit und Anwendung des Medikamentes und somit auch eine Weiterempfehlung oder eher eine Ablehnung durch den Patient.

Da in der Studie vorrangig die Langzeitwirkung einer sublingualen Immuntherapie untersucht werden soll, sind vor allem die Angaben von Patienten relevant, welche sich bereits im Zustand mehr als 12 Monate bzw. eine oder mehrere Pollensaisons nach Ende der Therapie befinden.

Auf den kommenden Seiten folgt der verwendete Fragebogen:

Langzeiterfolg der Sublingualtherapie

Patientenname _____

(Nachname, Vorname)

Geburtsdatum

Geschlecht ☐ weiblich ☐ männlich

Teilnahmedatum

Telefonnummer _____

Anamnestische Angaben

1. Allergische Symptome und Medikation

a) Seit wann bestanden allergische Symptome? _____

b) Seit wann wurden Medikamente benötigt? _____

2. Klinisch manifeste Sensibilisierung gegen:

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Bäume | <input type="checkbox"/> Milben | <input type="checkbox"/> Haustiere |
| <input type="checkbox"/> Gräser (Getreide) | <input type="checkbox"/> Schimmelpilze (saisonale) | <input type="checkbox"/> Nahrungsmittel |
| <input type="checkbox"/> Kräuter | <input type="checkbox"/> Schimmelpilze | <input type="checkbox"/> Andere |

- 3. Beschwerdezeitraum:** a) ☐ saisonal,
- ☐ ganzjährig,
- ☐ ganzjährig mit saisonaler Verstärkung

b) Wann waren die Beschwerden besonders stark?

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Jan Feb Mär Apr Mai Jun Jul Aug Sep Okt Nov Dez

4. Frühere Therapien

4.a Wurde vorher eine andere Immuntherapie gegen Allergien durchgeführt?

Nein ☐ Ja ☐ Präparat
Allergenzusammensetzung

4.b Gab es andere schwere Erkrankungen und wie wurden sie behandelt?

.....

5. Verlauf der sublingualen Immuntherapie

5.a Beginn der sublingualen Immuntherapie: Jahr _ _ _ _ Monat _ _

5.b Ende der sublingualen Immuntherapie: Jahr _ _ _ _ Monat _ _

5.c Ist eine tägliche Einnahme der Medikamente erfolgt? : ja ☐ nein ☐

5.d Therapieunterbrechung (falls erfolgt): _ _ _ Monate (von _ _ _ bis _ _ _)

6. Allgemeinbefinden vor der Immuntherapie

Allgemeinbefinden während der (letzten) Allergiesaison vor Therapie

sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht

1 2 3 4 5 6

7. Allgemeinbefinden kurz nach der Immuntherapie

Befinden während der ersten Allergiesaison nach der Therapie

sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht

1 2 3 4 5 6

8. Allgemeinbefinden zum jetzigen Zeitpunkt?

Befinden während der diesjährigen Pollensaison
oder bei regelmäßigem Allergenkontakt zum jetzigen Zeitpunkt

sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**

1 2 3 4 5 6

9. Konjunktivitis

9.1 Wurden vor der Behandlung Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**

1 2 3 4 5 6

9.2 Wurden während und kurz nach der Behandlung Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**

1 2 3 4 5 6

9.3 Bei saisonalen Allergenen:

Wurden **während des letzten Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**

1 2 3 4 5 6

9.4 Bei ganzjährig vorkommenden Allergenen:

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
 1 2 3 4 5 6

10. Rhinitis

10.1 Wurden **vor der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
 1 2 3 4 5 6

10.2 Wurden **während und kurz nach der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**
 1 2 3 4 5 6

10.3 Bei saisonalen Allergenen:

Wurden **während des Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht

1 2 3 4 5 6

10.4 Bei ganzjährig vorkommenden Allergenen:

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht

1 2 3 4 5 6

11. Asthma

11.1 Wurden **vor der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht

1 2 3 4 5 6

11.2 Wurden **während und kurz nach der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht

1 2 3 4 5 6

11.3 Bei saisonalen Allergenen:

Wurden **während des Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**

1 2 3 4 5 6

11.4 Bei ganzjährig vorkommenden Allergenen:

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**

1 2 3 4 5 6

12. Atopische Dermatitis

12.1 Wurden **vor der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) **sehr gut** ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ **sehr schlecht**

1 2 3 4 5 6

12.2 Wurden **während und kurz nach der Behandlung** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht
 1 2 3 4 5 6

12.3 Bei saisonalen Allergenen:

Wurden **während des Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht
 1 2 3 4 5 6

12.4 Bei ganzjährig vorkommenden Allergenen:

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden gebraucht und wie stark waren die Beschwerden?

a) Ja ☐ Nein ☐

b) sehr gut ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr schlecht
 1 2 3 4 5 6

13. Veränderungen

Gegenüber dem Zeitraum vor Beginn der sublingualen Immuntherapie (SLIT) ergaben sich folgende Veränderungen:

13.1 Patientenbefinden nach ca. __ __ Jahren SLIT: ☐ beschwerdefrei ☐ sehr verbessert

☐ verbessert ☐ nicht verändert ☐ verschlechtert ☐ ungewiss

13.2 Medikamentenverbrauch nach _ _ _ Jahren der SLIT:

- ☐ keine Medikamente ☐ erheblich verringert ☐ verringert
- ☐ zugenommen ☐ ungewiss

13.3 Allgemeine Beurteilung der Verträglichkeit:

Die Verträglichkeit war: ☐ sehr gut ☐ gut ☐ mäßig ☐ schlecht

14. Würden Sie die Therapie anderen Patienten weiterempfehlen?

- ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht

15. Wie wurde die Therapie beendet?

- ☐ Normaler erfolgreicher Abschluss
- ☐ Präparatbezogene Nebenwirkungen ☐ Patient lehnt Behandlung ab
- ☐ Ortswechsel ☐ Schwangerschaft ☐ Arztwechsel
- ☐ andere Gründe, welche:

16. Sehen Sie aktuell erneut einen Behandlungsbedarf? ☐ ja ☐ nein

17. Ist nach der Behandlung erneut eine Allergie aufgetreten? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja Welche?:

18. Wie haben Sie sich nach Diagnose der Allergie informiert?

3.3 Die Durchführung der Sublingualen Immuntherapie (SLIT) mit SUBLIVAC® B.E.S.T.

Alle in dieser Arbeit untersuchten Kinder wurden mit SUBLIVAC® B.E.S.T der Firma HAL ALLERGY behandelt.

Nach sorgfältiger Diagnosestellung durch allergologisch ausgerichtete Anamnese und Diagnostik kann dieses Medikament bei Symptomen wie allergischer Rhinitis, allergischer Konjunktivitis oder allergischem Asthma und allergischen Dermatosen eingesetzt werden.

Die jeweilige Tagesdosis SUBLIVAC wird, bei Kindern unter elterlicher Aufsicht, aus einer kleinen Flasche (siehe Abbildung 2) unter die Zunge gebracht und für mindestens zwei bis drei Minuten, besser fünf Minuten dort belassen bevor sie geschluckt wird.

Die Behandlung wird mit dem Grundbehandlungssatz eingeleitet. Dieser besteht aus zwei unterschiedlich markierten Flaschen. Begonnen wird dabei mit einem Tropfen der niedrigsten Konzentration aus Flasche A. Es folgt dann eine allmähliche Dosis- und Konzentrationssteigerung. Da es sich um eine Studie einer zurückliegenden Therapie handelt, wurde mittlerweile auch das Applikationsschema modifiziert.



Die Behandlung beginnt mit einer niedrigen Dosis von 100 A.U. und entspricht einem Tropfen der Flasche A. Diese wird täglich gesteigert bis zu 500 A.U. am 5. Tag, was einem Tropfen der Flasche B entspricht.

Am 6. Tag beginnt die Behandlung mit einem Tropfen der Flasche B und wird ebenfalls jeden Tag um einen Tropfen gesteigert bis am 10. Tag die Höchstdosis von 2.500 A.U. erreicht ist.

Abbildung 2: SUBLIVAC® B.E.S.T.

Die Abbildung 3 veranschaulicht ein solches Grundimmunisierungsschema, bei dem mit einem Erreichen der Höchstdosis am zehnten Behandlungstag ein neueres Dosierungsschema vorliegt.

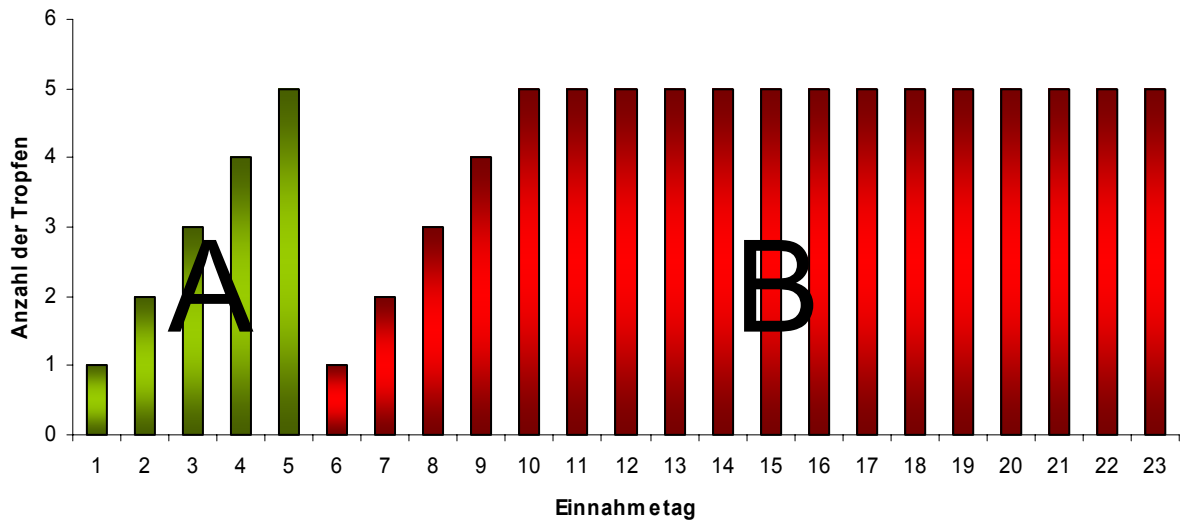


Abbildung 3: Dosierschema Grundbehandlung mit SUBLIVAC

Im unmittelbaren Anschluss an die Grundbehandlung erfolgt eine Fortsetzungsbehandlung mit täglicher Einnahme von fünf Tropfen aus Flasche B, wie in Abbildung 4 zu sehen.

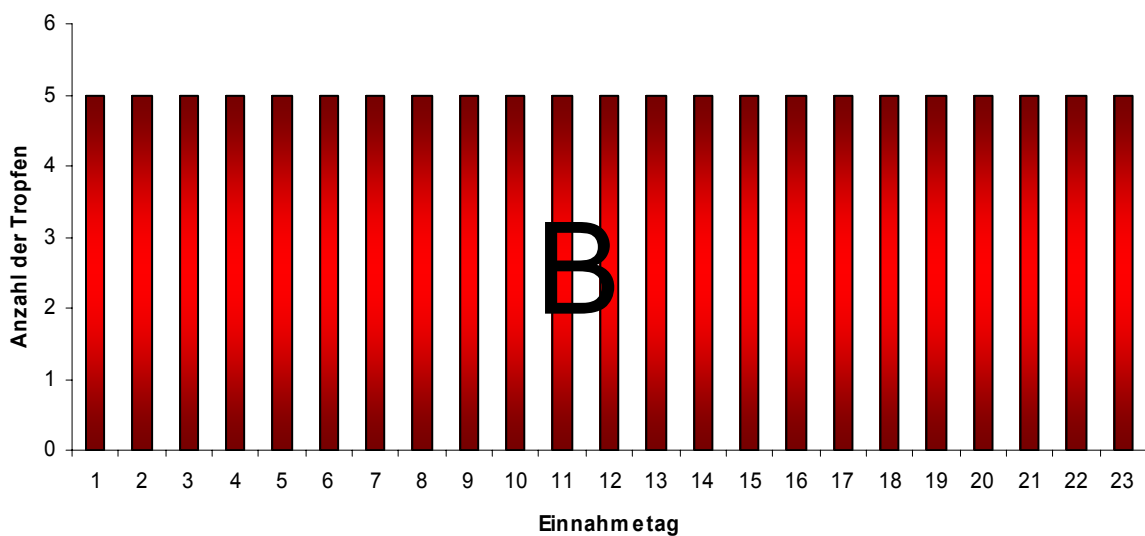


Abbildung 4: Dosierungsschema Fortsetzungsbehandlung mit SUBLIVAC

Diese Dosierungsempfehlung sollte nur eine allgemeine Richtlinie darstellen, von welcher der behandelnde Arzt jeder Zeit unter Beachtung der individuellen Verträglichkeit abweichen kann.

Es kommt in der Regel aber kaum zu störenden Begleiterscheinungen.

Absolute Kontraindikationen bilden allerdings akute Entzündungsprozesse und Infektionskrankheiten. Bei Auftreten einer Erkrankung dieser Art während der Behandlung ist diese sofort zu unterbrechen. Danach ist die Therapie mit der letzten Dosierung (Dosierschema minus 1 Tropfen) fortzusetzen. Falls die Unterbrechung über einen längeren Zeitraum nötig ist, muss, in der Grundbehandlung nach drei Wochen, in der Fortsetzungsbehandlung nach fünf Wochen, erneut mit der Ausgangsdosierung begonnen werden.

4. Ergebnisse

4.1 Allergie-Verteilung

Im Rahmen der Befragung waren 121 Patienten telefonisch erreichbar. 12 Personen haben die zur Diskussion stehende Therapie jedoch aus Gründen mangelnder Compliance und trotz bestellter Medikamente nie begonnen oder nach wenigen Tagen abgebrochen, so dass die adäquate Beantwortung der Fragen nicht möglich war. Die anderen Personen haben die Therapie durchgeführt und waren auch zur Beantwortung unseres Fragebogens bereit, so dass 109 Teilnehmer, davon ca. 40% weiblich und 60% männlich, in die Auswertung einbezogen werden konnten. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Die Patienten verteilten sich wie folgt auf die zu erfragenden Allergien:

Bäume, Gräser, Kräuter, Milben, Schimmelpilze, Haustiere, Nahrungsmittel und andere, wobei Patienten mit Mehrfachallergien vorkamen. Abbildung 5 stellt die genaue Verteilung dar. Die am häufigsten auftretenden Allergien waren, bei den saisonalen Allergenen, Gräser und Bäume, vor allem Birke, Hasel und Erle und bei ganzjährigen Allergenen die Hausstaubmilben.

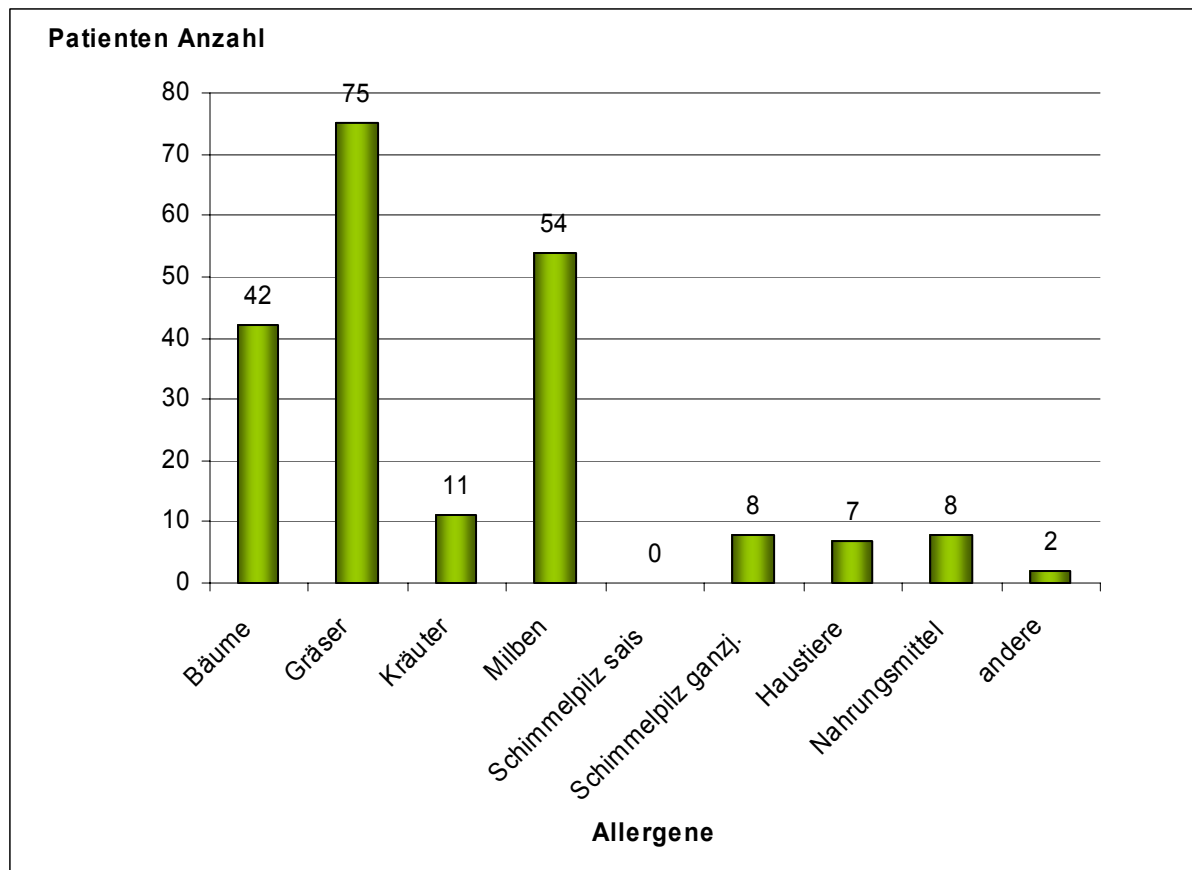


Abbildung 5: Verteilung der Patienten auf die zu erfragenden Allergene

Mehrfachnennungen waren möglich, nicht alle genannten Allergien wurden sublingual therapiert.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse in Bezug auf die unterschiedlichen Sensibilitäten konnten wir feststellen, dass die von uns untersuchte Therapie bei allen Allergenen den gleichen Erfolg erzielt, unabhängig von der Art des Allergens. Die bei wenigen Prozent der Patienten aufgetretene nachträgliche Verschlechterung der erreichten Ergebnisse, tritt etwas häufiger bei saisonalen als bei ganzjährigen Allergenen auf.

4.2 Beschwerdezeiträume

Die Beschwerdezeiträume verteilen sich deshalb wie folgt: Ganzjährige Beschwerden traten bei 19%, saisonale Beschwerden bei 51% auf. Die restlichen 30% klagten über ganzjährige Beschwerden mit zusätzlicher saisonaler Verstärkung. (siehe auch Abbildung 6)

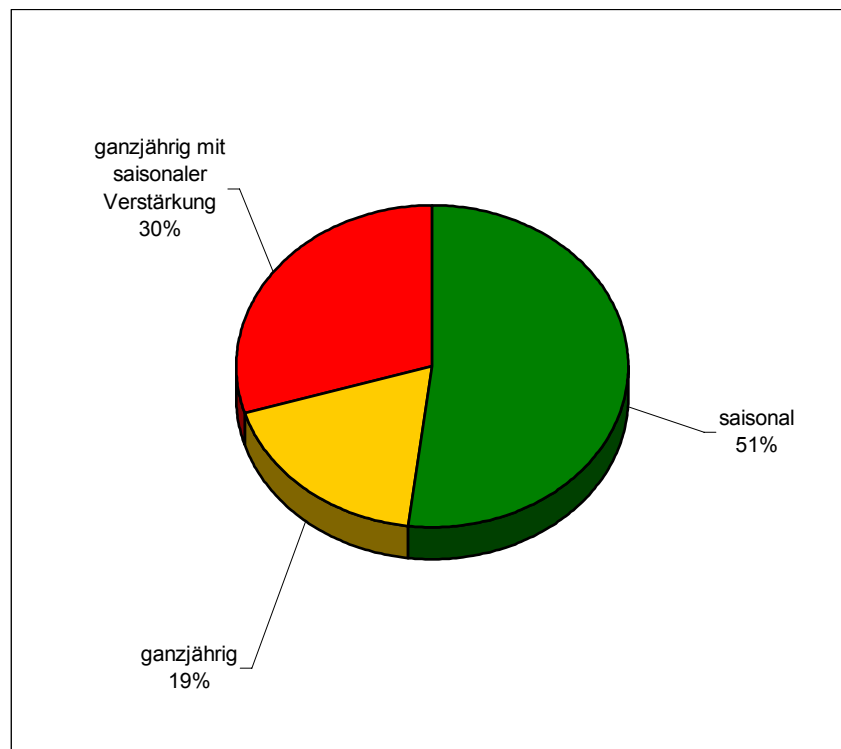


Abbildung 6: Verteilung der Allergien auf saisonale, ganzjährige und ganzjährige mit saisonaler Verstärkung unter Einbeziehung von multiplen Allergikern

Somit ergibt sich eine Anhäufung der Beschwerden vor allem in den Frühjahrs- und Sommermonaten von März bis Juli, die Hauptblütezeit von frühblühenden Bäumen und Gräsern. In den restlichen Monaten sind saisonale Allergene kaum Gründe für allergische Symptome. Hier sind fast ausschließlich die Patienten, die auf ganzjährige Allergene wie z.B. Hausstaubmilben reagieren und immer unter ihren Symptomen zu leiden haben, betroffen. In Abbildung 7 ist die Verteilung der Beschwerden über ein Jahr dargestellt, wobei zur Vereinfachung mäßige Beschwerden auf ganzjährige und starke Beschwerden auf saisonale Allergien zurückzuführen sind.

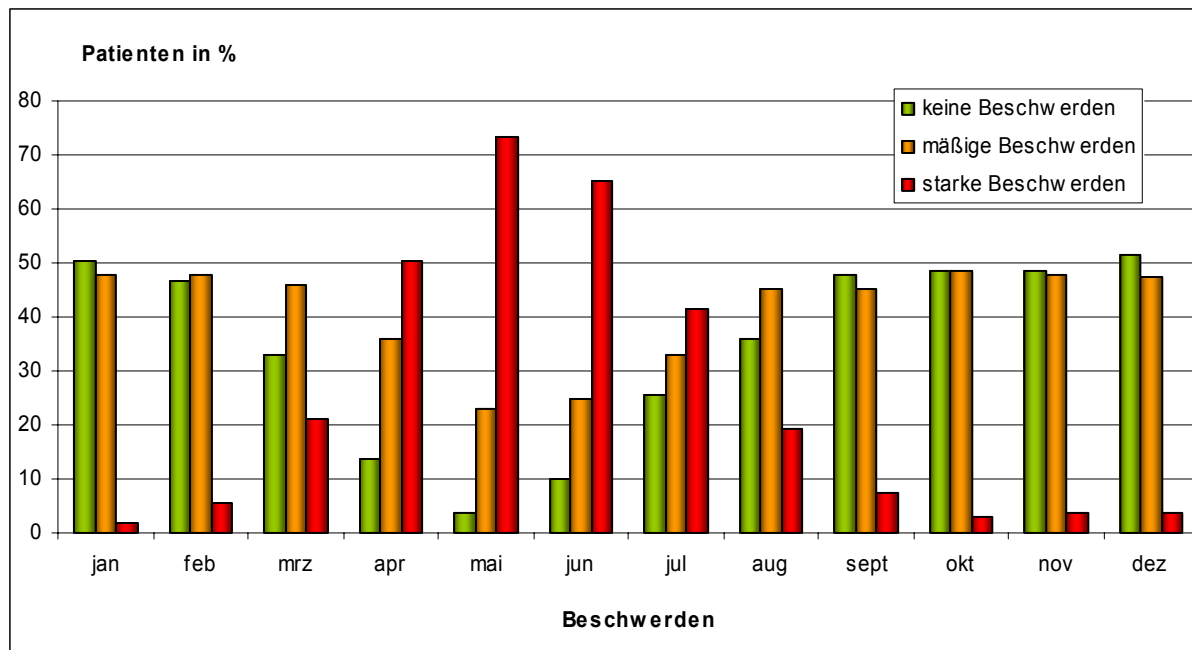


Abbildung 7: Ausprägung der Beschwerden im Jahr

4.3 Behandlungsdauer

Von den 109 befragten Patienten haben 88 die Behandlung bereits abgeschlossen. Weitere 21 befanden sich zum Zeitpunkt der Befragung noch in Therapie.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug vier Jahre. Dieser hohe Wert entsteht durch Mehrfachbehandlungen bei multiplen Allergikern. Die realistische Behandlungsdauer, ausgedrückt in Behandlungssaisons, gibt Abbildung 8 wieder.

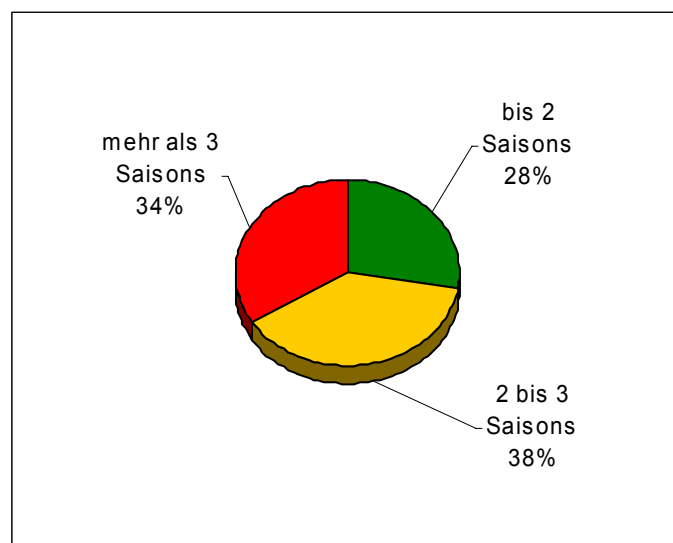


Abbildung 8: Behandlungsdauer in Saisons

4.4 Zeitraum nach Therapieende

Die 88 Patienten befinden sich, wie Abbildung 9 zeigt, im Zeitraum von einer Saison bis sechs Jahre nach Therapie. Über 70% haben den Abschluss aber erst drei Jahre und weniger hinter sich, so dass Beobachtungen nach diesem Zeitraum eher Tendenzen darstellen und nicht als signifikante Ergebnisse gewertet werden können.

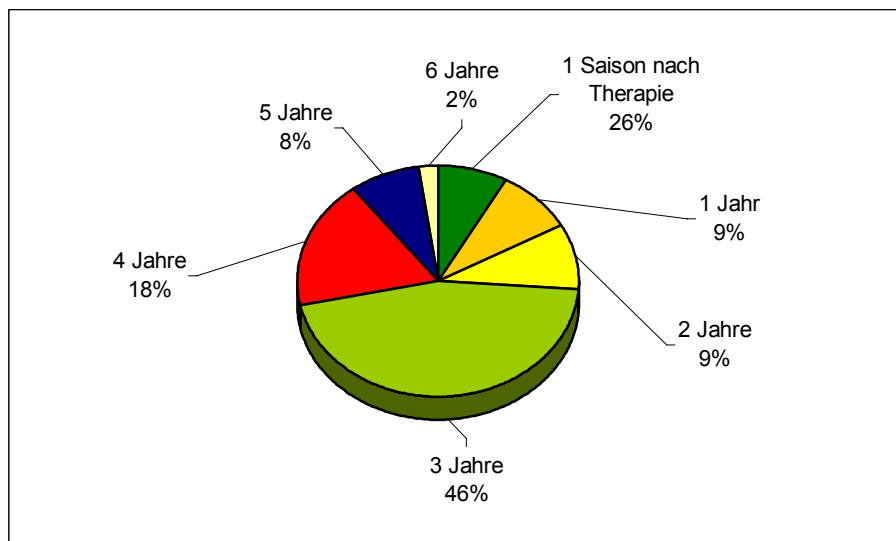


Abbildung 9: Zeitraum nach Therapieende

4.5 Altersabhängigkeit

Der Therapiebeginn lag bei den meisten Patienten im Alter zwischen 6 und 12 Jahren. Einige wenige standen schon vor dem Schulalter unter Therapie, bei ca. 1/3 lag der Therapiebeginn nach Vollendung des 12. Lebensjahres. Die meisten Patienten beginnen 0-4 Jahre nach Symptombeginn mit der Desensibilisierungstherapie, bei einigen gibt es aber auch längere Verzögerungen bis zu 15 Jahren, wie in Abbildung 10 zu sehen ist.

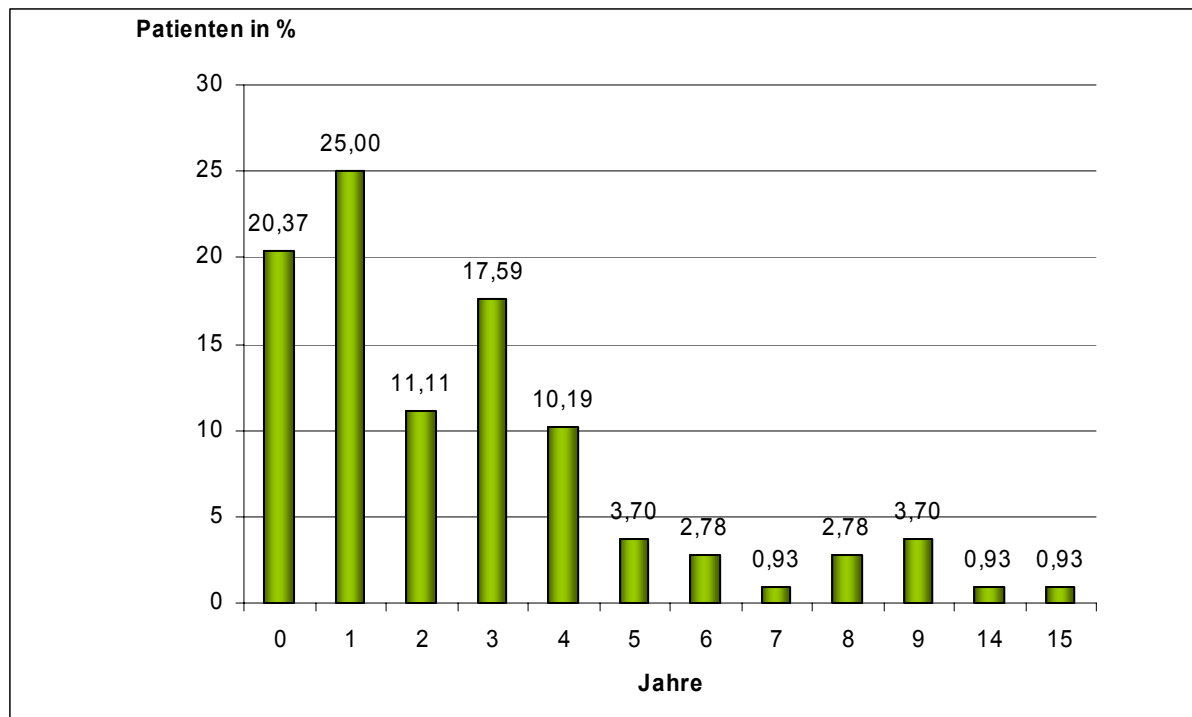


Abbildung 10: Dauer von Symptombeginn bis zum Beginn der Therapie

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie, in Abhängigkeit vom Alter der behandelten Patienten, wurden unsere Befragten in drei Gruppen eingeteilt: Kleinkinder von 0-6 Jahre mit 11 Personen, Schulkinder 6-12 Jahre mit 64 Personen und Jugendliche in der Pubertät >12 Jahre mit 34 Personen. Man kann also feststellen, dass sehr wenige Patienten vor dem Schulalter mit der Behandlung beginnen.

In Abbildung 11 sind die unterschiedlichen Änderungen des Befindens der drei Gruppen dargestellt.

Man erkennt deutlich eine Besserung des Befindens in allen drei Gruppen, wobei sich die letzten beiden 6-12 und >12 kaum unterscheiden. Nach Therapieende liegen hier über 80% im Bereich „+++“ und „++“. In der Gruppe 0-6 Jahre ist die Verbesserung auch deutlich, allerdings stufen sich unter 10% in die Kategorie „+++“ ein und ca. 50% bei „++“, obwohl die Ausgangswerte vergleichbar sind. Das heißt bei kleineren Kindern kommt es zwar auch zu einer erheblichen Besserung, aber nicht bis zur völligen Beschwerdefreiheit, es bleiben meist noch gering ausgeprägte Restsymptome. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass die Gruppe der Vorschulkinder relativ klein ist, so dass diese Aussagen unter Vorbehalt betrachtet werden müssen.

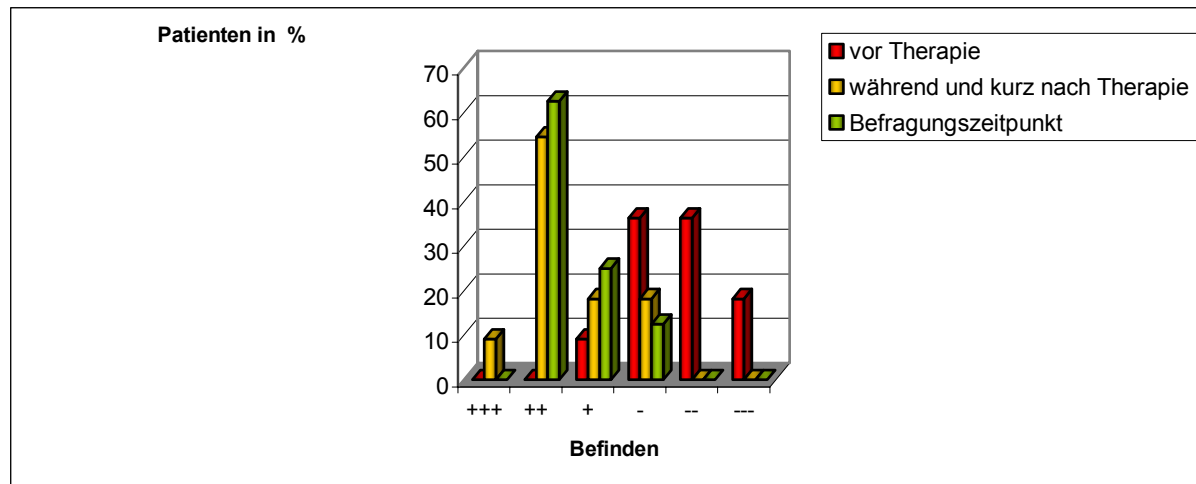


Abb.11a: Befinden Kleinkinder < 6 Jahre

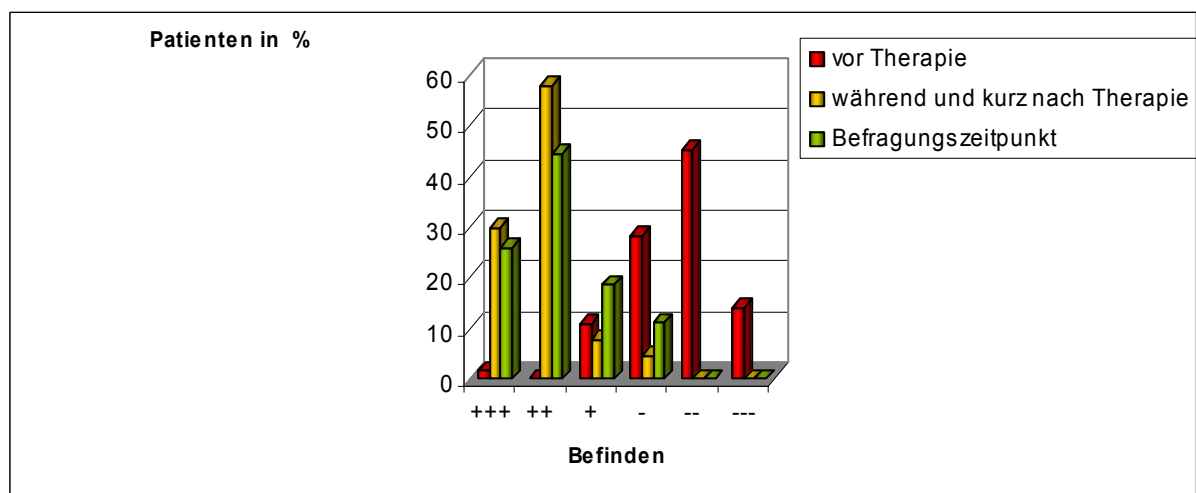


Abb.11b: Befinden Schulkinder 6-12 Jahre

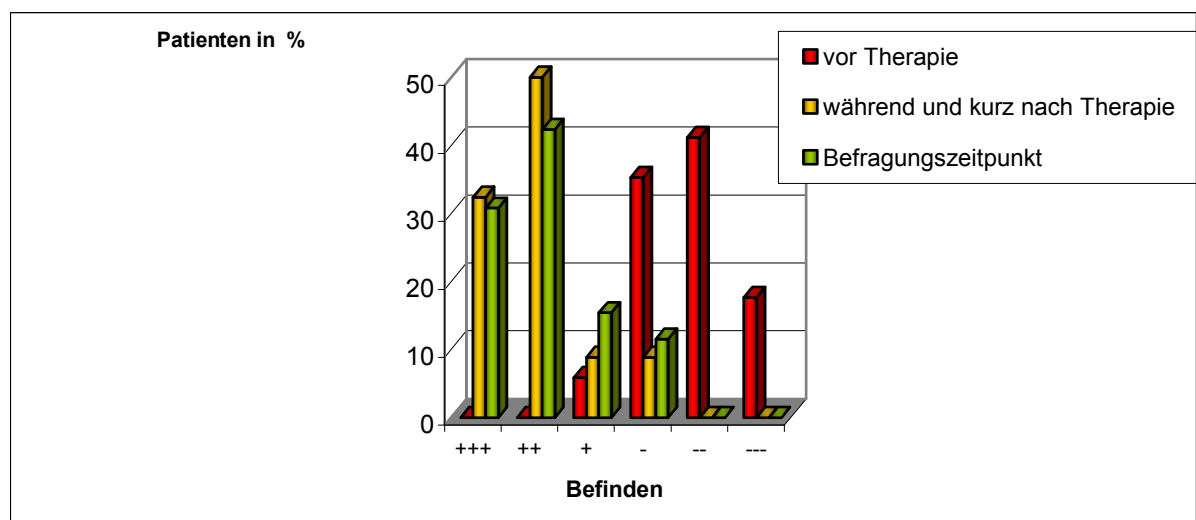


Abb.11c: Befinden Jugendliche >12 Jahre

Abbildung 11: Befinden der Patienten zu den drei Befragungszeitpunkten in Abhängigkeit vom Alter

Die Abbildung 12 zeigt die Unterschiede in der Änderung des Befindens der drei Gruppen. Man erkennt hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Altersklassen. Die Klasse 0-6 Jahre zeigt zwar keine Besserung bis zur völligen Symptomlosigkeit, es gibt hier aber auch keine nachträgliche Verschlechterung nach Behandlungsende, was bei den beiden anderen Altersklassen bei wenigen Patienten der Fall ist.

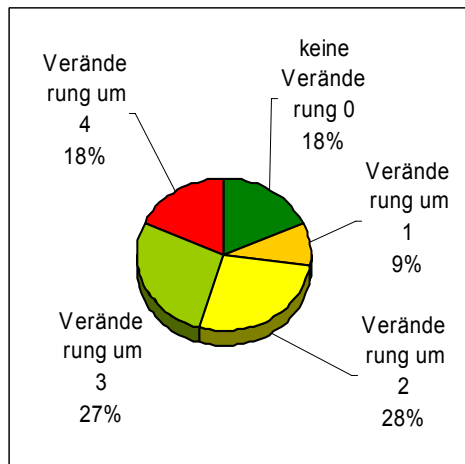


Abb.12a: Änderung des Befindens vor bis nach Behandlung <6 Jahre (n=11)

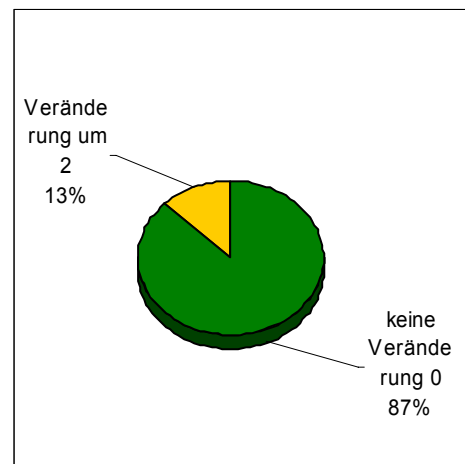


Abb.12b: Änderung des Befindens nach Behandlung bis jetzt <6 Jahre

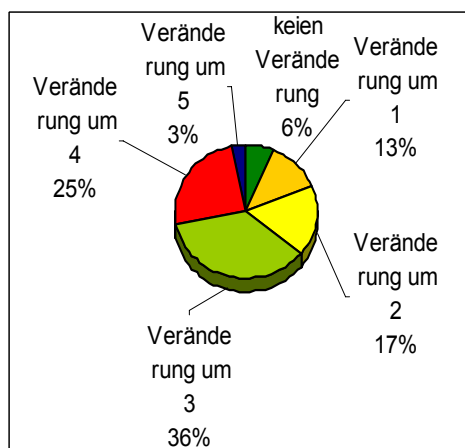


Abb.12c: Änderung des Befindens vor bis nach Behandlung, 6-12 Jahre (n=64)

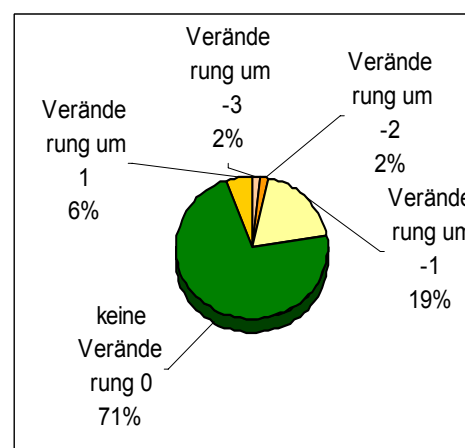


Abb.12d: Änderung des Befindens nach Behandlung bis jetzt, 6-12 Jahre

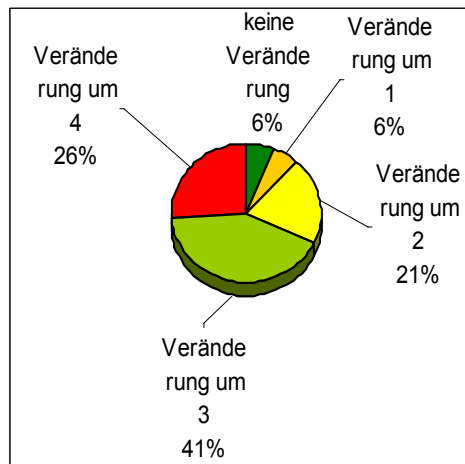


Abb.12e: Änderung des Befindens vor bis nach Behandlung >12 Jahre

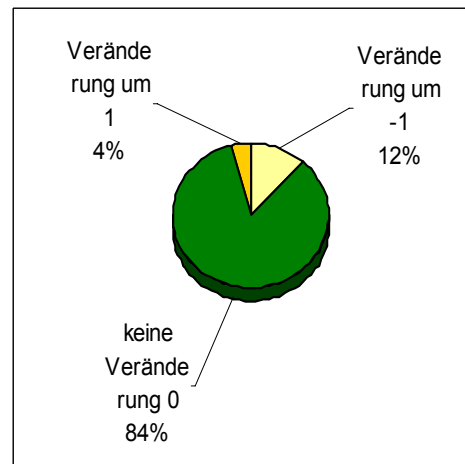


Abb.12f: Änderung des Befindens nach Behandlung bis jetzt >12 Jahre

Abbildung 12: Befindensänderung in Abhängigkeit vom Alter

-6 bis +6 sind Änderungen in Stufen zum Positiven oder Negativen, errechnet aus Angaben des Befindens in Stufen von „+++“ = sehr gut bis „---“ = sehr schlecht

Der in Abbildung 13 dargestellte Medikamentenverbrauch und das Befinden zum Befragungszeitpunkt lassen geringe Unterschiede erkennen. Mit steigendem Alter wird das Befinden von mehr Patienten als beschwerdefrei oder sehr verbessert eingestuft. In der Gruppe 0-6 Jahre befinden sich immerhin noch 27% der Patienten ohne Besserung nach Behandlung, was bei älteren Patienten auf 8 bzw. 9% abnimmt. Die besten Ergebnisse werden allerdings in der Gruppe 6-12 Jahre erzielt.

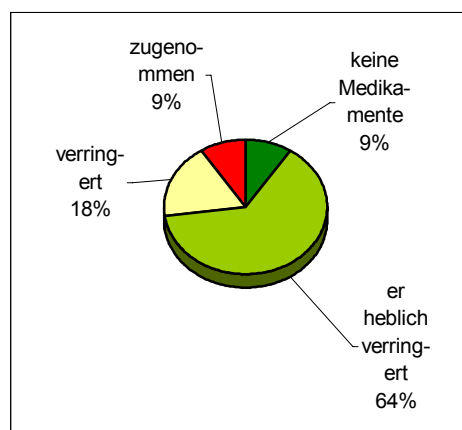


Abb.13a: Medikamentenverbrauch nach Therapie 0-6 Jahre

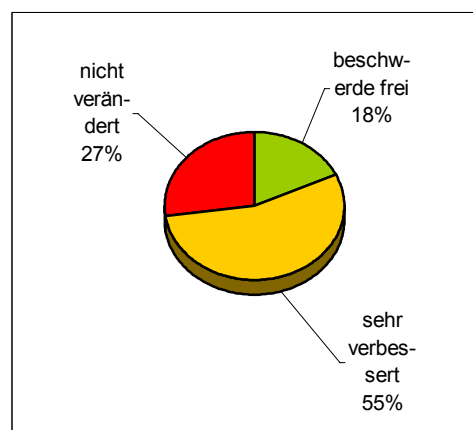


Abb.13b: Befinden nach Therapie 0-6 Jahre

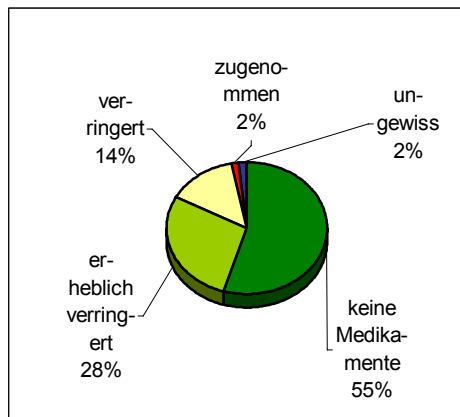


Abb.13c: Medikamentenverbrauch nach Therapie 6-12 Jahre

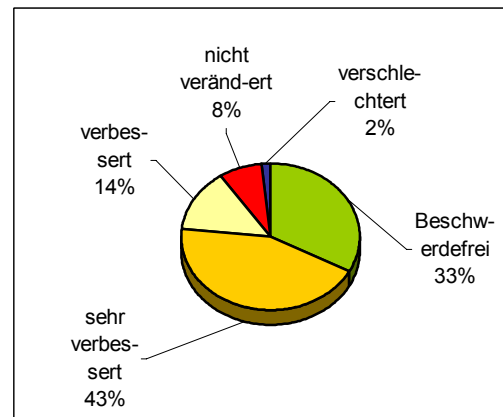


Abb.13d: Befinden nach Therapie 6-12 Jahre

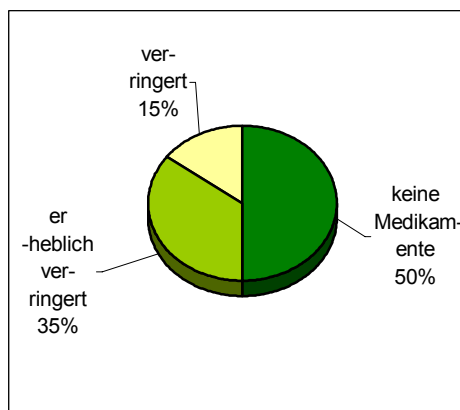


Abb.13e: Medikamentenverbrauch nach Therapie >12 Jahre

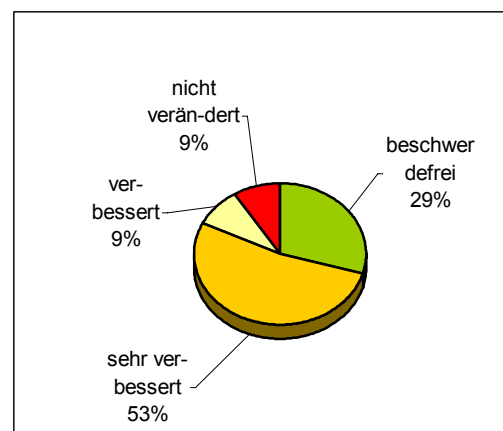


Abb.13e: Befinden nach Therapie >12 Jahre

Abbildung 13: Änderung im Medikamentenverbrauch und Befinden

Angaben der Änderungen im Medikamentenverbrauch und die Befindensänderung in Worten ausgedrückt um einen Vergleich zur Zahlenangabe in Stufen zu erhalten zur Auswahl standen: „Beschwerdefrei“ „sehr verbessert“, „verbessert“, „nicht verändert“, „verschlechtert“ und „sehr verschlechtert“ im Vergleich zur Skala „+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.6 Therapie-Durchführung

Nahezu alle Patienten befanden sich aber schon vor Therapiebeginn in symptomatischer Behandlung vor allem mit Antihistaminika. Diese wird je nach Bedarf auch während und nach der Behandlung mit Sublivac® weitergeführt.

Bei nur 17% der Patienten wurden schon vor der Sublingualen Therapie mit Sublivac® andere Formen der Desensibilisierung durchgeführt. Angaben zu Präparaten konnten die Patienten leider nicht mehr machen.

Die Durchführung der Behandlung erfolgte bei allen Patienten gleich mit täglicher Einnahme des Medikamentes nach dem vorgegebenen Schema. Dabei gaben 95% der Befragten an, die Anweisungen strikt befolgt, und eine tägliche Einnahme durchgeführt zu haben. Die restlichen 5% haben diese Vorgaben nicht genau erfüllt und die Einnahme des Öfteren unterlassen.

Therapieunterbrechungen aufgrund von Erkrankungen traten bei 13% auf, diese beschränkten sich allerdings bei allen bis auf eine Person mit dreimonatiger Pause, auf einen Zeitraum von maximal zwei Wochen.

4.7 Befinden

Bevor auf die einzelnen Symptome eingegangen wurde, gab es eine Frage nach dem Befinden allgemein, mit der Kategorisierung „+++“ = sehr gut bis „---“ = sehr schlecht. Die zu beurteilenden Zeitpunkte waren 1. vor Therapiebeginn, 2. während und kurz nach Therapie und 3. zum Befragungszeitpunkt d.h. eine Saison bis mehrere Jahre nach Therapie. Da von den 109 Befragten 21 das Behandlungsende noch nicht erreicht hatten, erfolgt für Punkt 3 eine separate Auswertung in die nur Patienten einbezogen werden deren Behandlung bereits abgeschlossen ist. Vor Therapiebeginn gaben die meisten der Befragten die Kategorie „—“ = schlecht, während bzw. kurz nach der Therapie die Kategorie „++“ = gut an. In den Abbildungen 14 und 15 werden die genauen Verteilungen dargestellt. Es lässt sich also ein eindeutiger Besserungstrend erkennen der in den meisten Fällen erheblich ist. Die vorhandene „+++“ vor Therapie kommt durch eine Patientin zustande, welche (nach den telefonischen Angaben der

Mutter) keinerlei Symptome zeigte, bei der aber durch einen zufälligen Test die Allergie bekannt und prophylaktisch behandelt wurde.

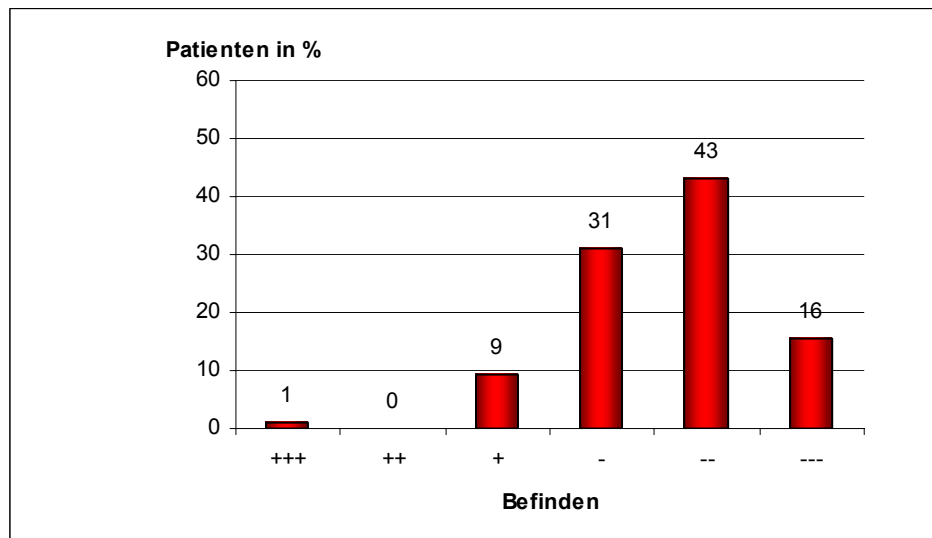


Abbildung 14: Patientenbefinden vor Therapie

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

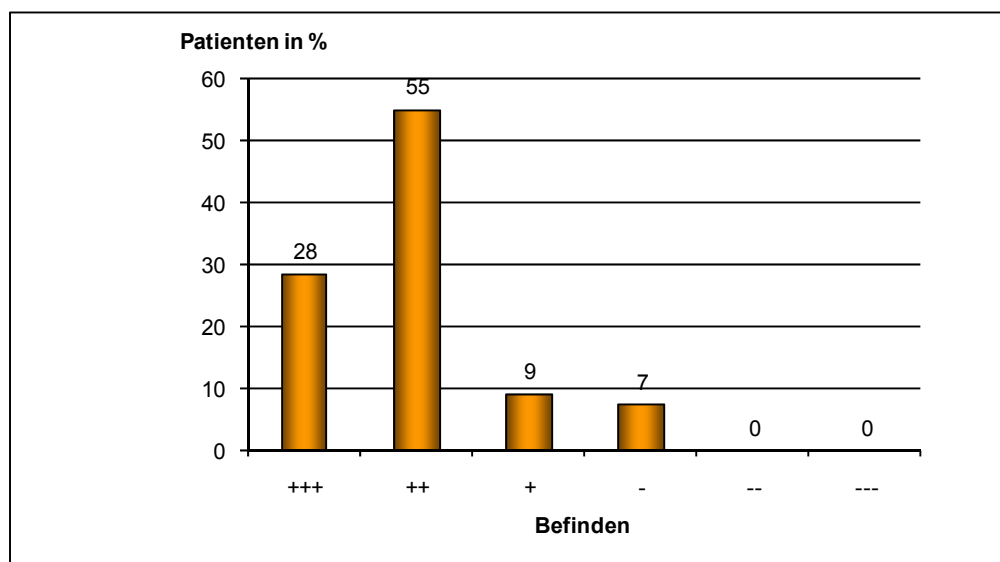


Abbildung 15: Patientenbefinden während bzw. kurz nach Therapie

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

Unter Behandlung mit Sublivac® kommt es zu einer signifikanten Besserung des Befindens bei Allergikern aller Art. Wie Abbildung 16 zeigt, trat bei nur 7% der Patienten keine Besserung ein, bei den restlichen 93% ließ sich eine Befindlichkeitsverbesserung um 1-5 Bewertungspunkte feststellen. Obwohl die empfohlene Behandlungsdauer drei Jahre beträgt, ist dieser Effekt laut Patientenangaben meistens schon nach wenigen Monaten feststellbar. Bei den meisten Betroffenen kommt es zu einer deutlichen Symptomminderung und damit zu einer Befindlichkeitsverbesserung im Bereich von 2-3 Einheiten. Trotz der relativ raschen Besserung der Symptomatik innerhalb weniger Monate unter Therapie wird eine Weiterbehandlung bis ca. drei Jahre empfohlen, um das Anhalten der Wirkung über längere Zeit auch nach der Therapie zu ermöglichen.

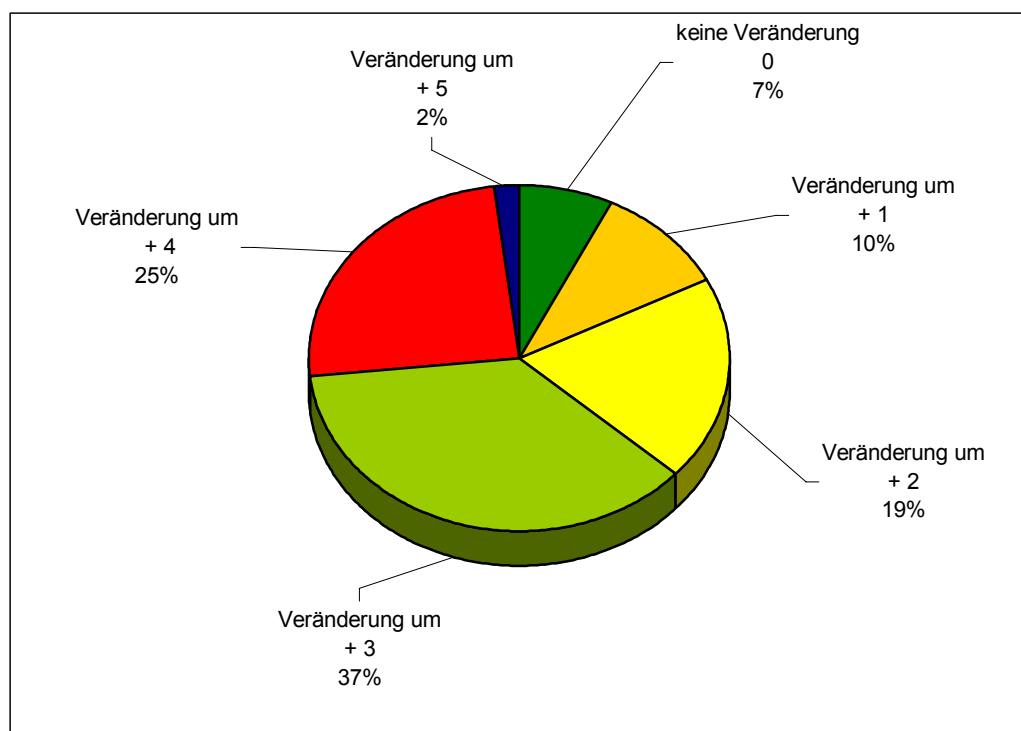


Abbildung 16: Änderung des Befindens im Zeitraum von vor der Behandlung bis zum Ende dieser, bzw. zum jetzigen Zeitpunkt bei noch laufender Behandlung (durchschnittliche Veränderung um 2,69 Stufen) (n=109)

4.8 Langzeiteffekt

Um den Langzeiteffekt der Behandlung herauszufinden, wurden die 88 Patienten mit abgeschlossener Therapie nach Änderungen im Befinden befragt, die nach Beendigung der Therapie auftraten. Abbildung 17 zeigt deutlich, dass bei 77% der Patienten das verbesserte Ergebnis anhält, bei einigen wenigen sogar noch eine weitere Verbesserung eintritt. Bei 17% kommt es nach Ende der Therapie zu einer Verschlechterung des vorher erreichten Ergebnisses um -1 bis -3 Einheiten, jedoch selten bis zum Ausgangswert. Man kann also bei allen Patienten von einer Besserung ausgehen, auch bei leichter Verschlechterung gegenüber dem erreichten Wert nach Therapieende.

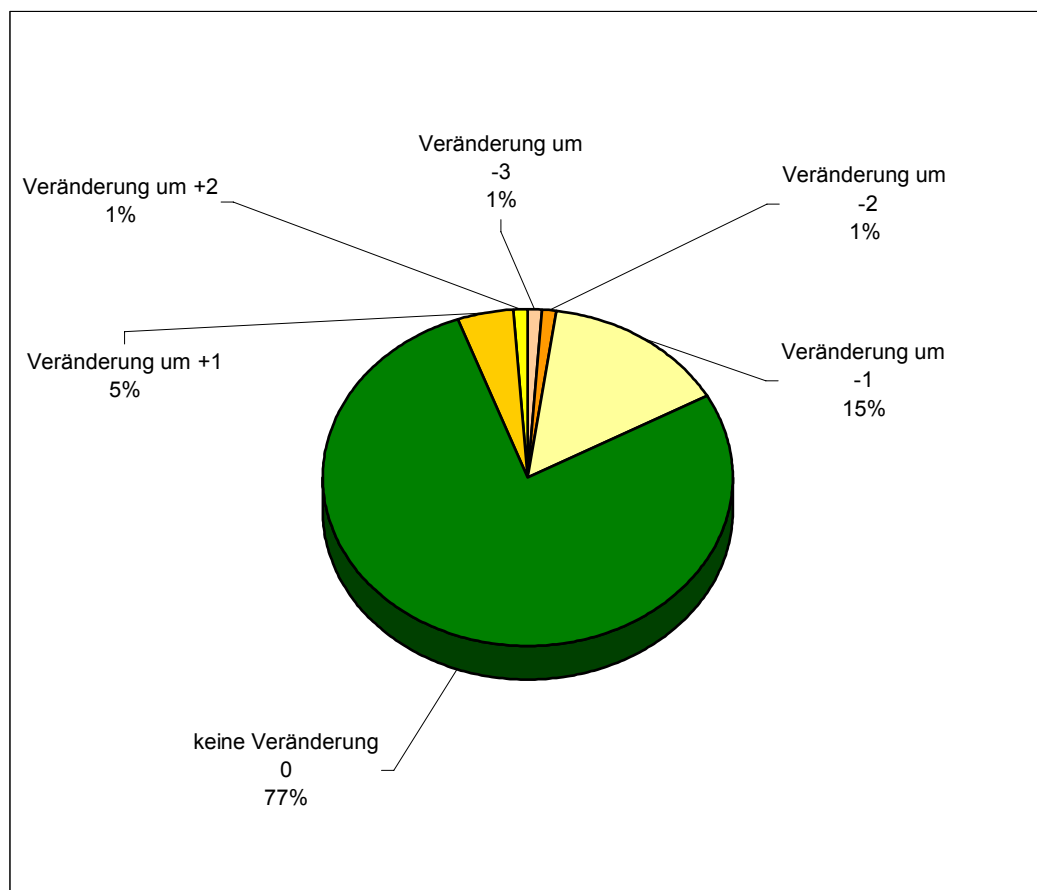


Abbildung 17: Änderung des Befindens im Zeitraum zwischen Ende der Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (durchschnittliche Änderung um -0,14) (n=88)

Bei den 17% der Patienten die nach Therapieende eine erneute Verschlechterung ihres Befindens angeben, lassen sich keine Auffälligkeiten bezüglich der Allergieart,

Dauer der Behandlung und Behandlungsalter feststellen. Die Patienten sind relativ gleichmäßig auf saisonale und ganzjährige Allergene verteilt und befanden sich größtenteils in der Altersgruppe 6-12 Jahre, wenige waren älter. Der Behandlungsbeginn lag ca. 2-3 Jahre nach Symptombeginn, das Behandlungsende ca. 2-4 Jahre vor der Befragung. Die Behandlungsdauer betrug 1-3 Jahre. Man kann aber im Vergleich zur gesamten Patientenmenge keine signifikanten Unterschiede in irgendeinem Bereich feststellen, außer dass >40% von ihnen die Behandlung nicht bis zum empfohlenen Ende durchgeführt haben, da sie die Behandlung ablehnten oder aufgrund Nebenwirkungen frühzeitig beendeten. In dieser Gruppe war bei über 70% eine Nachbehandlung nötig, trotzdem würden über 70% die Behandlungsmethode weiterempfehlen.

4.8.1 Langzeitwirkung bei Patienten mit abgeschlossener Behandlung

Bei diesen 88 Patienten, die ihre Therapie bereits beendet haben, wurde eine genauere Auswertung der Fragen nach den Veränderungen im Befinden und Medikamentengebrauch im Bezug auf die einzelnen Symptome Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma und atopische Dermatitis vorgenommen. Der Befragungszeitpunkt 3, nach Therapie, wird hierbei in zwei Zeitpunkte aufgeteilt, bei saisonalen Allergenen der letzte Pollenflug, bei ganzjährigen Allergenen der Zeitpunkt der Befragung. Es wurden dabei alle Patienten befragt, die Sublivac nicht mehr einnehmen, unabhängig von der Art des Behandlungsendes, ob erfolgreicher Abschluss oder vorzeitiger Abbruch der Behandlung aus irgendwelchen Gründen.

4.8.1.1 Konjunktivitis

61 Betroffene litten unter konjunktivalen Symptomen. Sie gaben ihren Medikamentenverbrauch zu den einzelnen Zeitpunkten wie in Abbildung 18 dargestellt an. Es lässt sich ein deutlicher Rückgang im Verbrauch von 80% Anwendern auf ca. 25% erkennen, während der Pollensaisons kommt es aber in einigen Fällen erneut zu vermehrtem Medikamentenverbrauch bei 35% der Betroffenen, was aber deutlich unter dem Ausgangswert vor Therapie liegt.

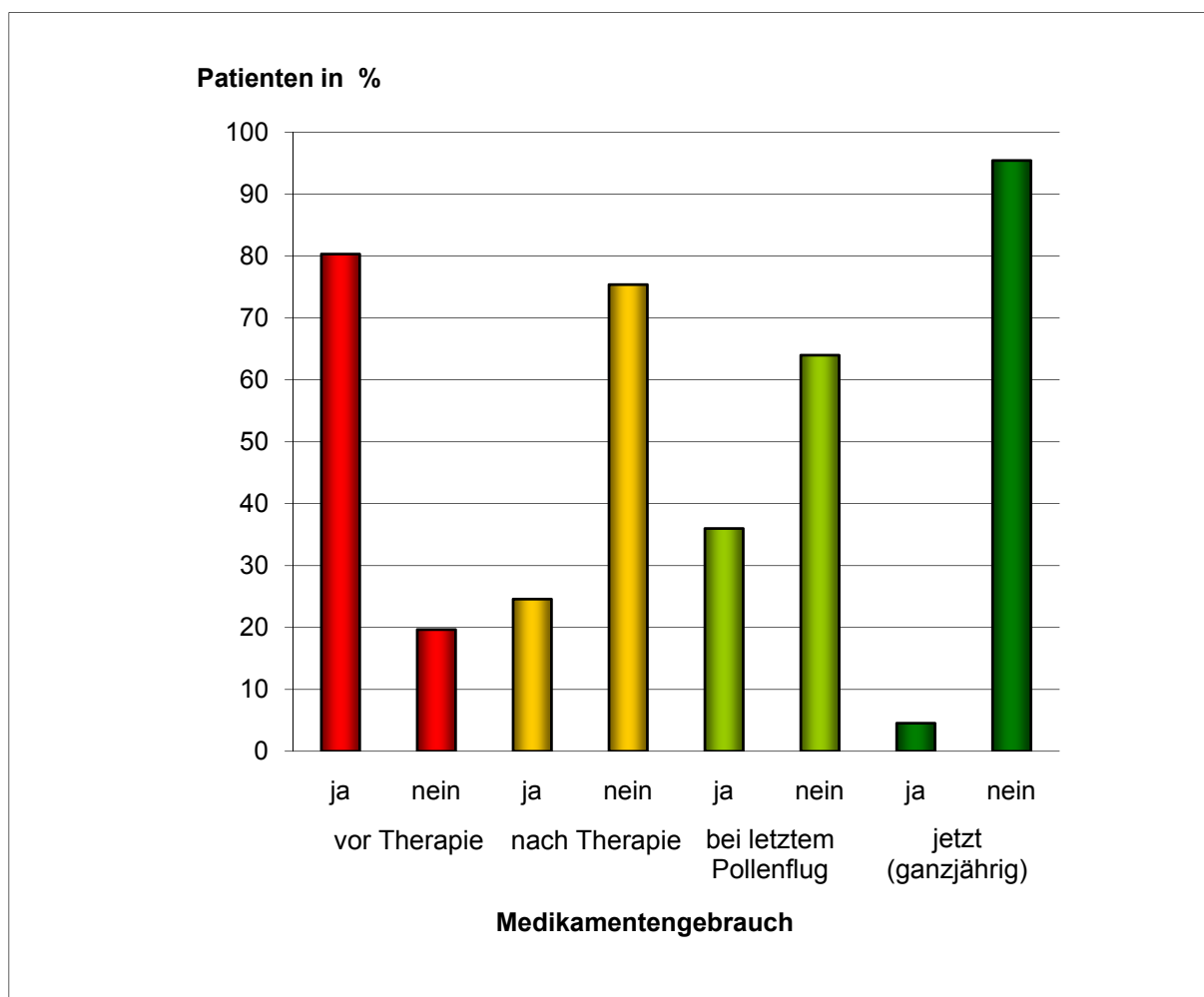


Abbildung 18: Medikamentengebrauch bei Konjunktivitis (n=61)

Die Änderung des Befindens im Bezug auf diese konjunktivalen Symptome ist in Abbildung 19 gut erkennbar. Die, sich vor der Behandlung größtenteils auf „-“ = mäßig und „--“ = schlecht eingeschätzten Patienten 65%, lassen eine Verbesserung um einige Einheiten in die Kategorie „+++“ = sehr gut und „++“ = gut erkennen, in der sich nach Therapie über 75% bewegen. Ganzjährige Allergiker halten sich auch nach Behandlung in diesem Bereich, und nur bei einigen saisonalen Allergiepatienten kommt es während der letzten Pollensaison zu einer leichten Verschlechterung auf „+“ = erträglich und „-“ = mäßig.

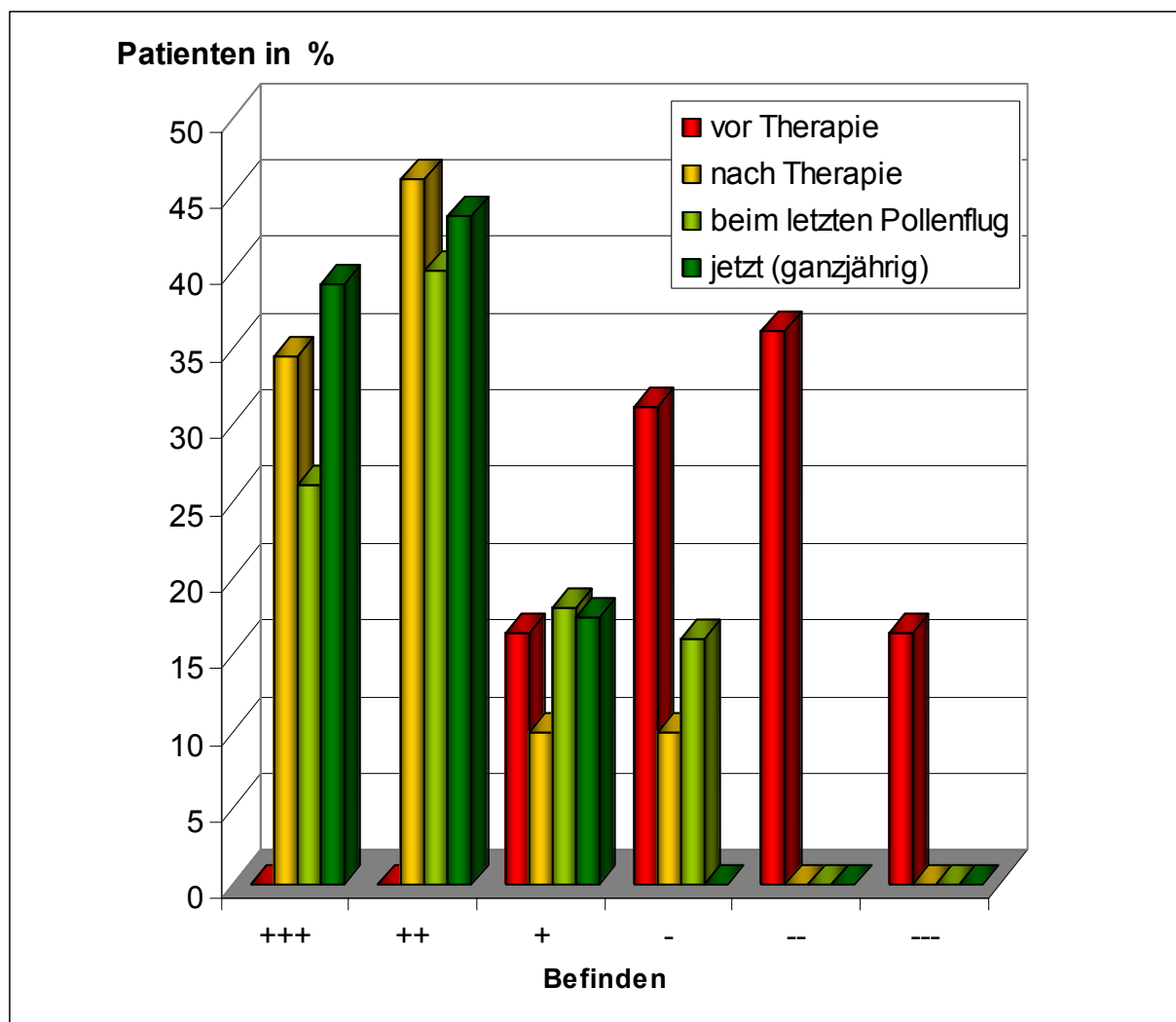


Abbildung 19: Befinden bei Konjunktivitis (n=61)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.8.1.2 Rhinitis

Mit 71 betroffenen Patienten war Rhinitis das am häufigsten auftretende allergische Symptom. Betroffene dieser Symptomatik hatten vor Therapie einen noch höheren Medikamentenverbrauch als Konjunktivitis Patienten, aber auch hier ist wie in Abbildung 20 zu sehen, eine deutliche Verminderung des Verbrauchs zu erkennen. Von 90% medikamentös behandelter Patienten vor Therapie, sind nach Therapie nur noch 20% auf zusätzliche Medikation angewiesen. Auch hier ist ein leichter Anstieg während der letzten Pollensaison zu erkennen.

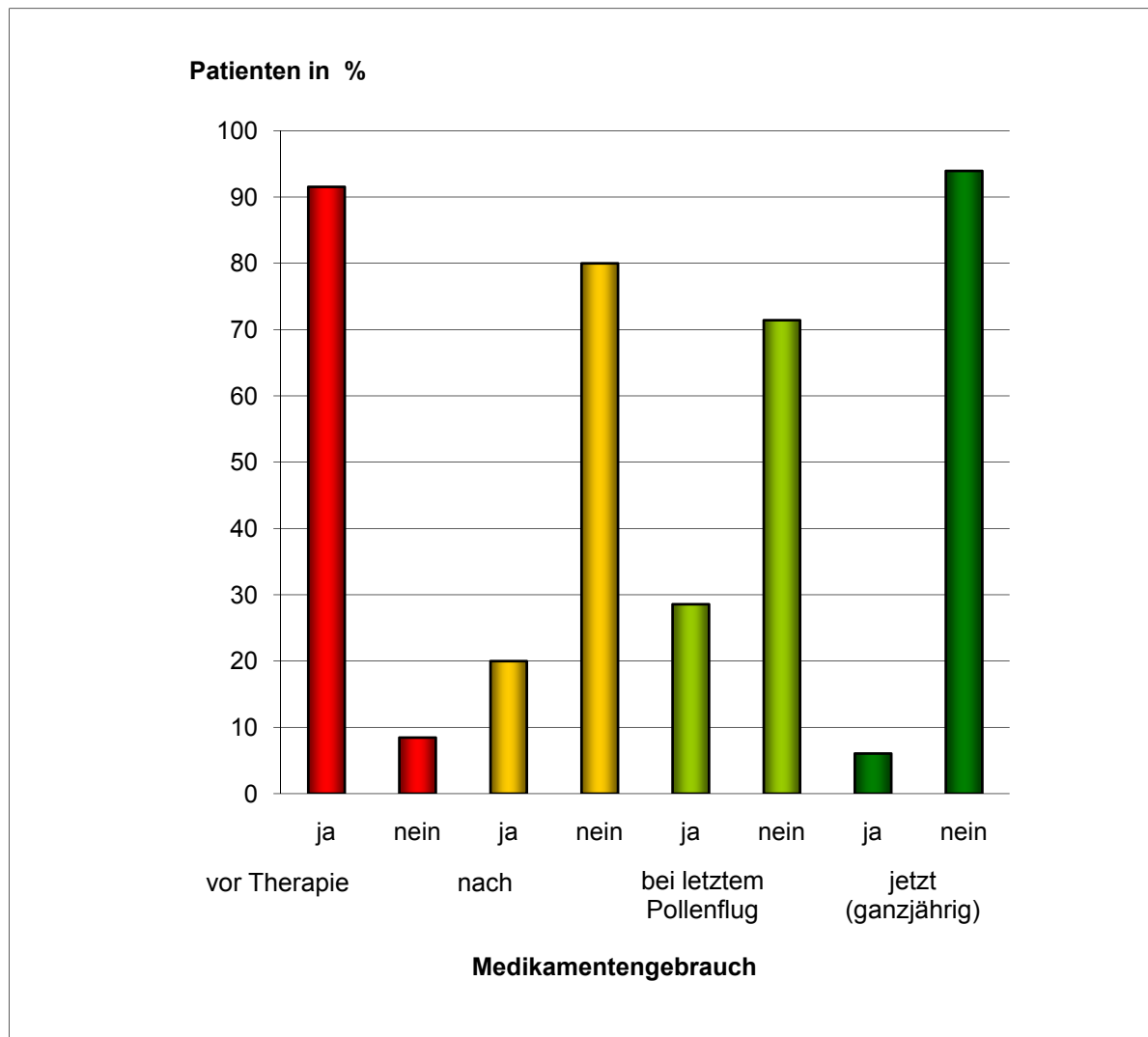


Abbildung 20: Medikamentengebrauch bei Rhinitis (n=71)

Von einem durchschnittlichen Befinden der Kategorien „-“ = mäßig bis „--“ = schlecht bei über 50%, vor Therapie ist ein deutlicher Positivtrend Richtung „+++“ = sehr gut bis „++“ = gut zu erkennen, in die sich nach Therapie über 70% einordnen. Wie bei den konjunktivalen Symptomen, ist auch hier eine leichte Verschlechterung während der letzten Pollensaison zu bemerken. Laut Patientenangaben ist dieser Symptomschub während der Pollensaison aber wesentlich geringer als vor Therapie. Bemerkenswert ist, dass nach Therapie kein Patient eine schlechtere Kategorie als „-“ angibt, bei ganzjährigen Allergenen wurden sogar ausschließlich die Kategorien „+++“ bis „+“ angegeben, wie in Abbildung 21 zu erkennen.

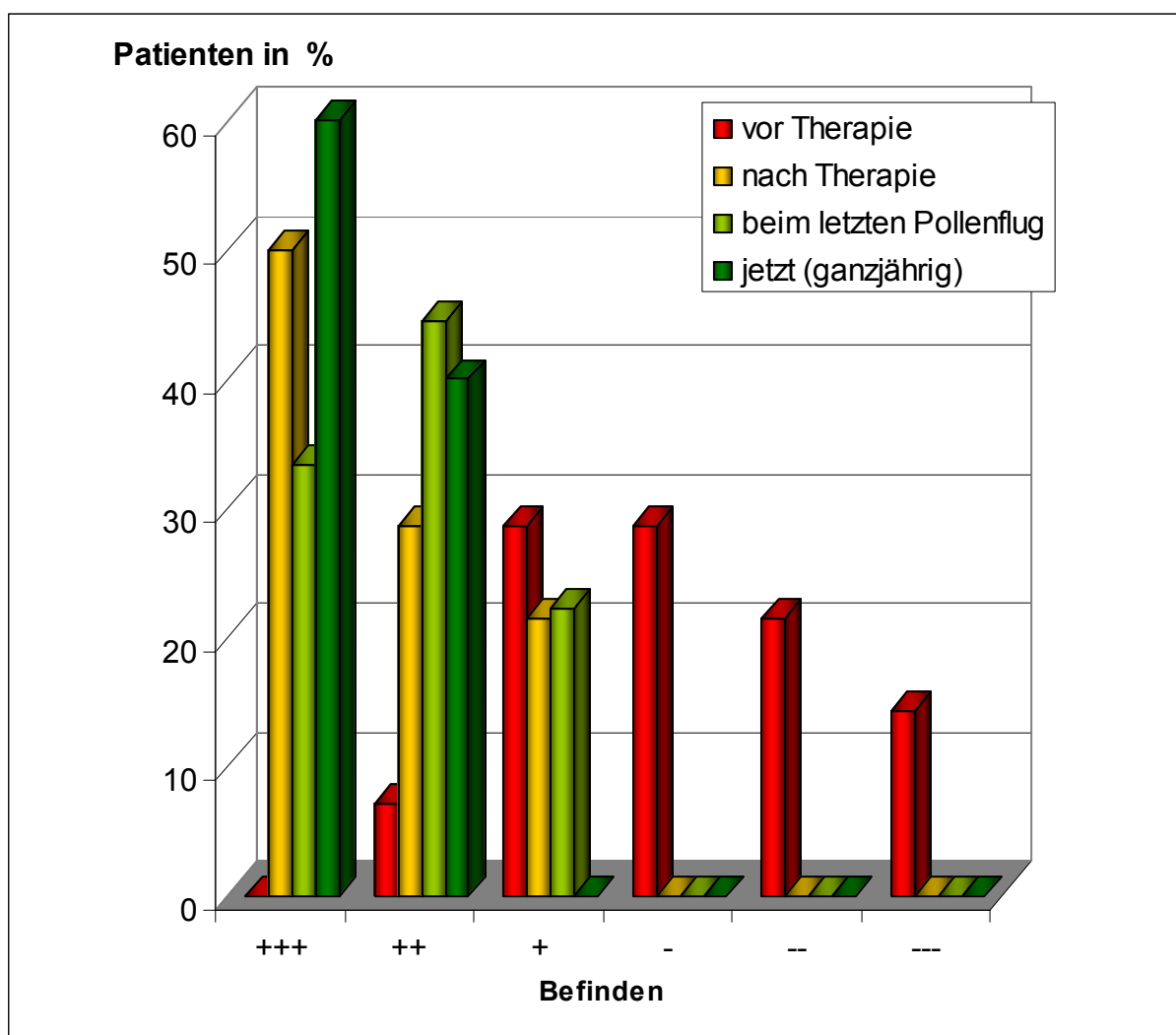


Abbildung 21: Befinden bei Rhinitis (n=71)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.8.1.3 Allergisches Asthma

54 unserer befragten Patienten klagen über asthmatische Beschwerden im Zusammenhang mit ihrer Allergie. Vor Therapie standen 95% der Patienten in symptomatischer Behandlung. Obwohl es auch hier zu einer deutlichen Besserung kommt, nach Therapie nur noch 35%, haben auch nach Therapie mehrere Personen die Anwendung von Asthma Medikamenten noch beibehalten. In den meisten Fällen handelt es sich jedoch ausschließlich noch um Notfallspray, welches äußerst selten zum Einsatz kommt und nur für den evtl. eintretenden Ernstfall vom Patient immer mitgeführt wird. In Abbildung 22 kann man also einen deutlichen, wenn auch nicht so stark ausgeprägten Medikamentenrückgang, wie bei den bereits genannten Symptomen erkennen.

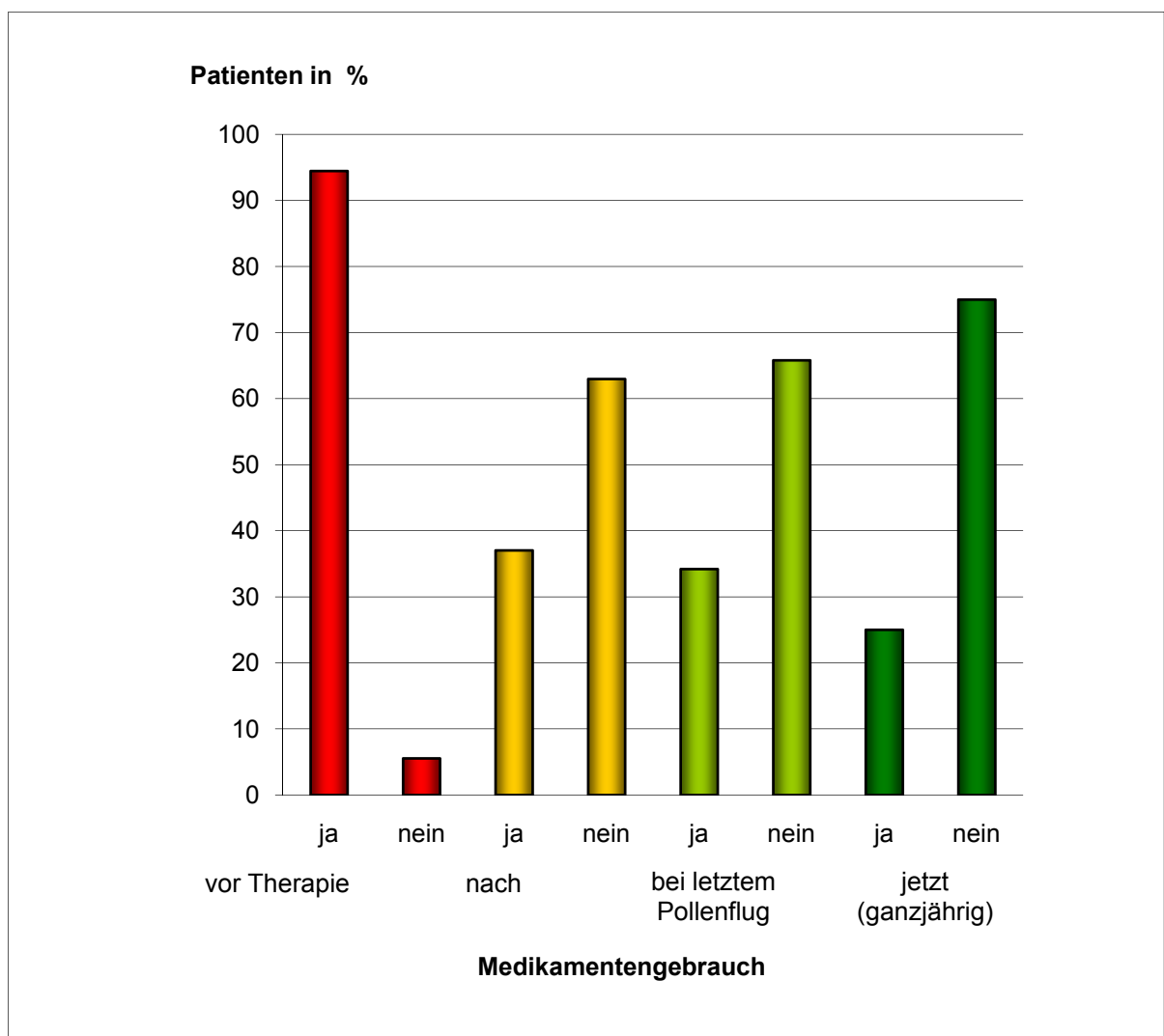


Abbildung 22: Medikamentengebrauch bei allergischem Asthma (n=54)

Patienten mit allergischem Asthma kategorisieren ihr Befinden vor Therapie zu 75% mit „--“ = schlecht und „---“ = sehr schlecht. Dieses Symptom beeinträchtigt die meisten Befragten am stärksten. Mit fast 90% „+++“ = sehr gut und „++“ = gut nach Behandlung wird aber hier eine extrem hohe Erfolgsrate erkennbar. Deutlich in Abbildung 23 zu sehen ist, dass es hier kaum zu einer Verschlechterung während der Pollensaison kommt, das gute Ergebnis also bei fast allen bestehen bleibt. Eine Person gibt sowohl vor als auch nach Behandlung die Kategorie „---“ = sehr schlecht an. Der Befragte hat die Behandlung auch nach kurzer Zeit wegen mangelnder Erfolge aufgegeben, und befindet sich jetzt in Behandlung mit subkutaner Desensibilisierung.

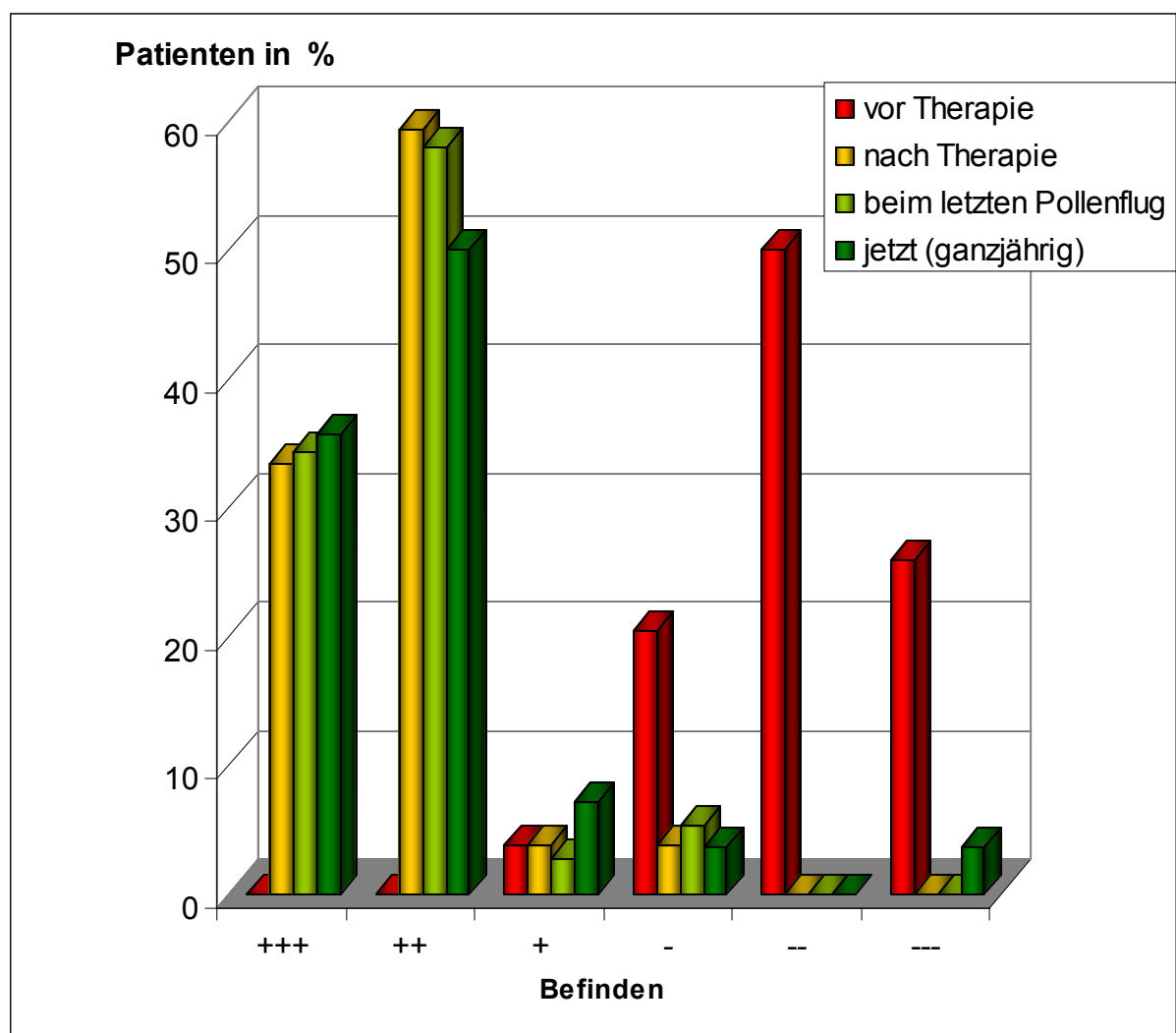


Abbildung 23: Befinden bei allergischem Asthma (n = 54)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.8.1.4 Atopische Dermatitis

Mit nur 14 betroffenen Personen nimmt die atopische Dermatitis einen relativ geringen Anteil der allergischen Symptomatik ein. Der bei 85% liegende Anteil medikamentös behandelter Patienten vor Therapie lässt aber auch hier eine deutliche Verringerung des Medikamentenverbrauchs auf 15% nach Therapie erkennen. Wie bei den konjunktivalen und rhinitischen Symptomen kommt es aber auch hier zu einem erneuten, wenn auch geringen Anstieg des Verbrauchs, 22%, während der letzten Pollensaison. Abbildung 24 zeigt eine detaillierte Darstellung der Änderung des Medikamentenverbrauchs zu den unterschiedlichen Befragungszeitpunkten.

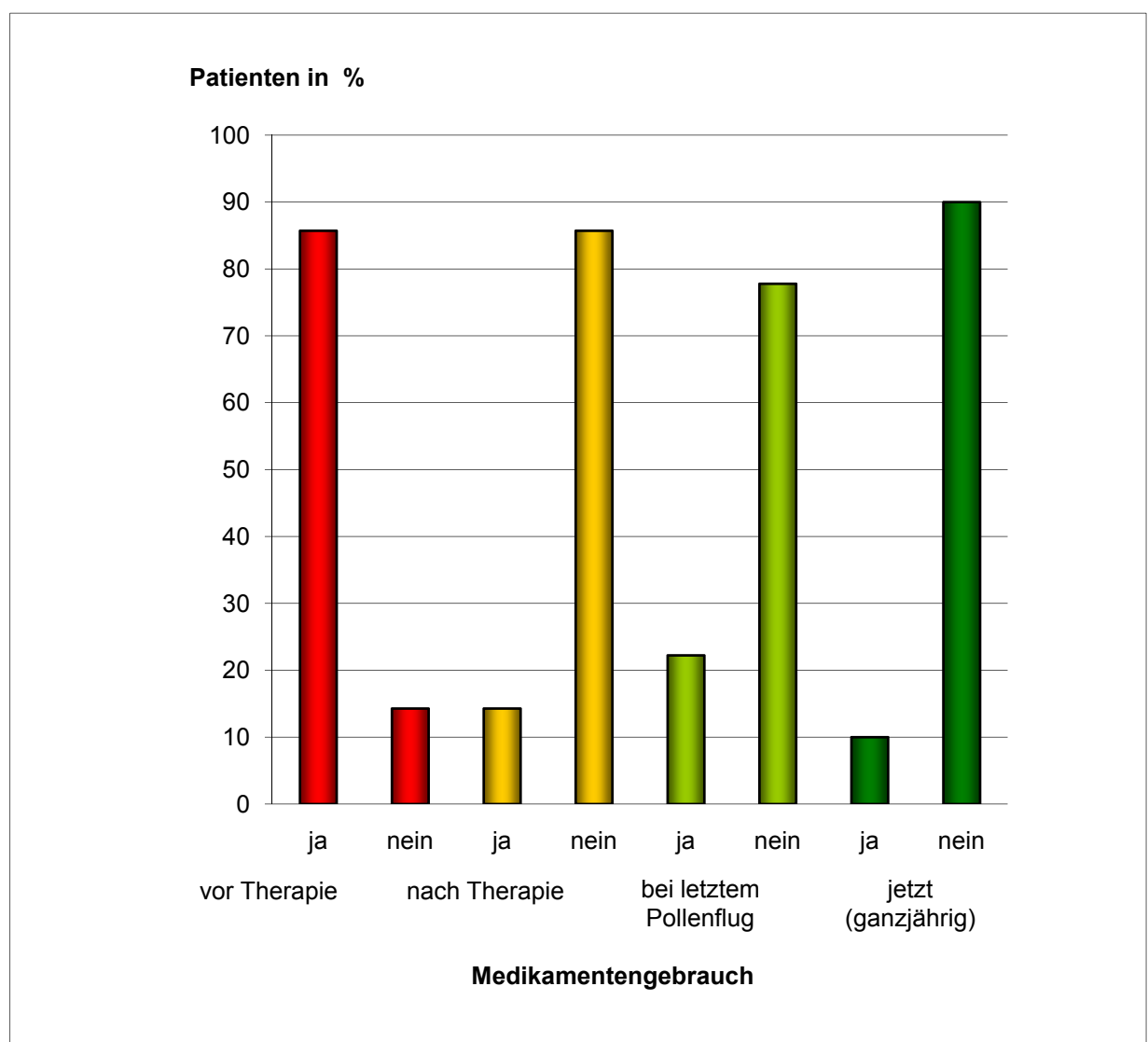


Abbildung 24: Medikamentengebrauch bei atopischer Dermatitis (n=14)

Das Befinden der Dermatitis Patienten, vor der Therapie etwa gleich verteilt in den Kategorien „+“ = erträglich, „-“ = mäßig und „--“ = schlecht, lässt einen deutlichen Anstieg in die Kategorie „+++“ = sehr gut auf fast 50% nach Therapie und „++“ = gut auf fast 30% erkennen. Weniger als 20% ordnen sich nach Therapie in die Kategorie „+“ = erträglich ein, keiner schlechter. Auch die Verschlechterung während des Pollenfluges ist bei nur sehr wenigen Patienten zu erkennen, und bewegt sich ausschließlich im Bereich „++“ und „+“, was aber auch noch als gutes Ergebnis einzuschätzen ist, wie in Abbildung 25 dargestellt.

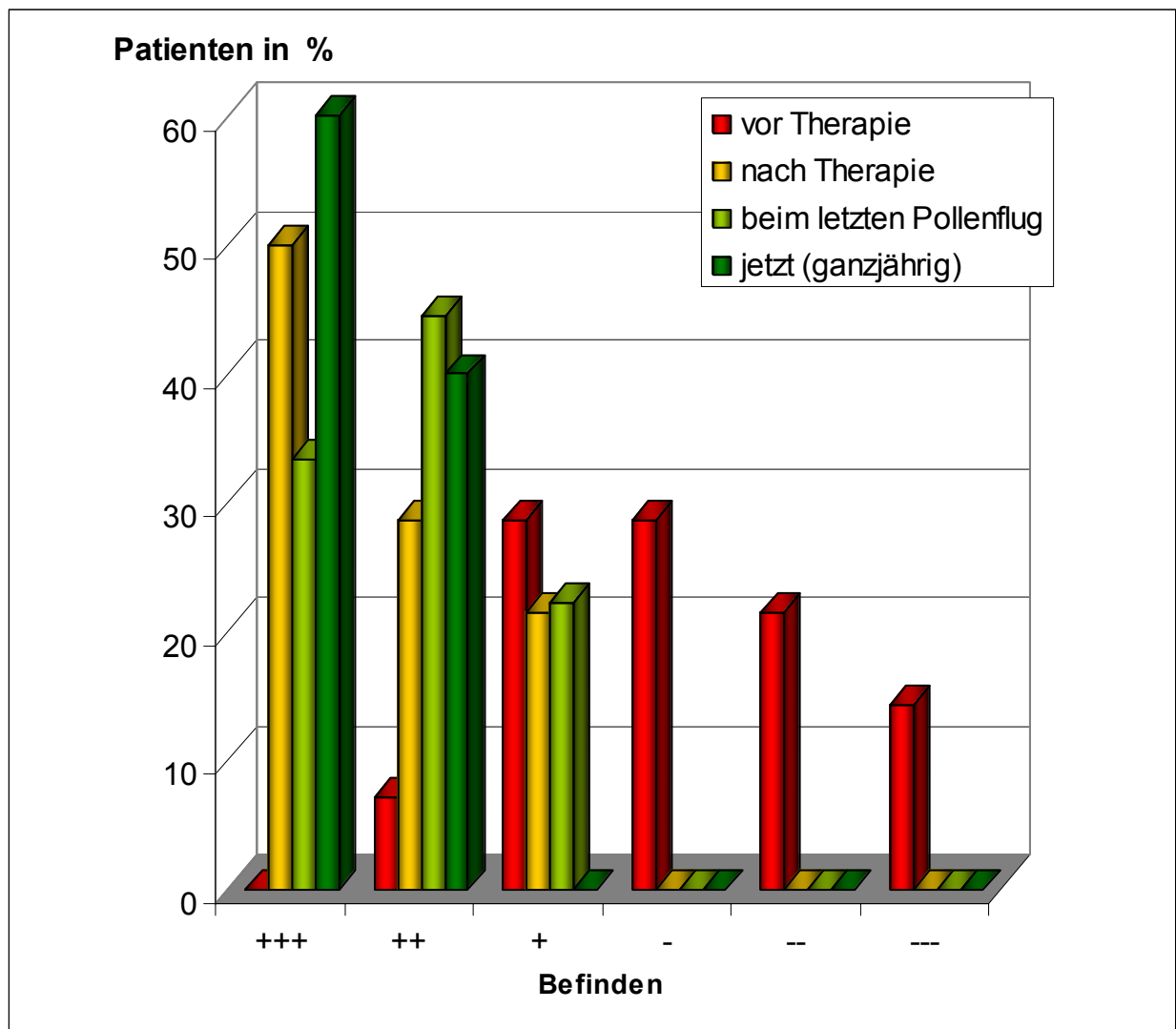


Abbildung 25: Befinden bei atopischer Dermatitis (n =14)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.8.2 Befinden allgemein

Bei Betrachtung der 88 Patienten mit abgeschlossener Desensibilisierungsbehandlung lässt sich zwischen den drei Zeitpunkten 1. vor Behandlung, 2. nach Behandlung und 3. zum Befragungszeitpunkt eine signifikante Besserung des Befindens feststellen. Die Abbildung 26 stellt diesen Aufwärtstrend deutlich dar.

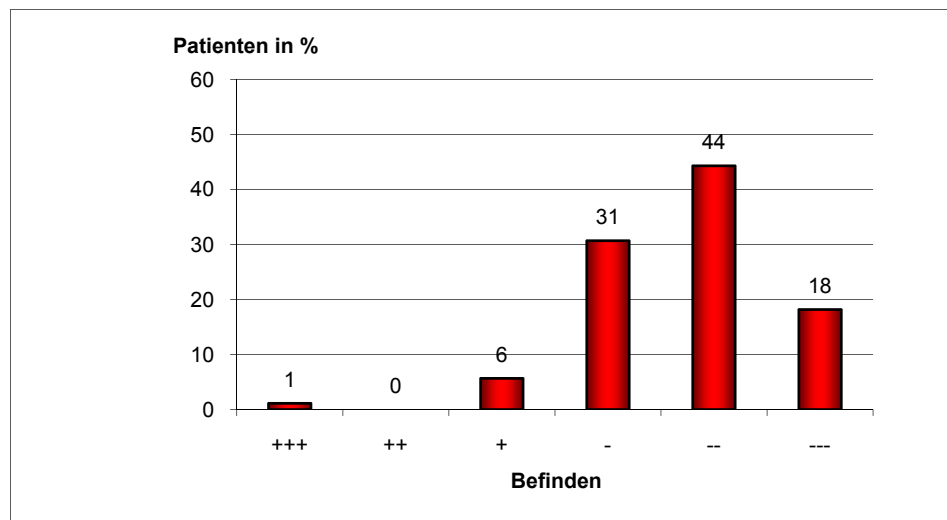


Abb.26a: Patientenbefinden vor Therapie (Patienten mit abgeschlossener Behandlung)

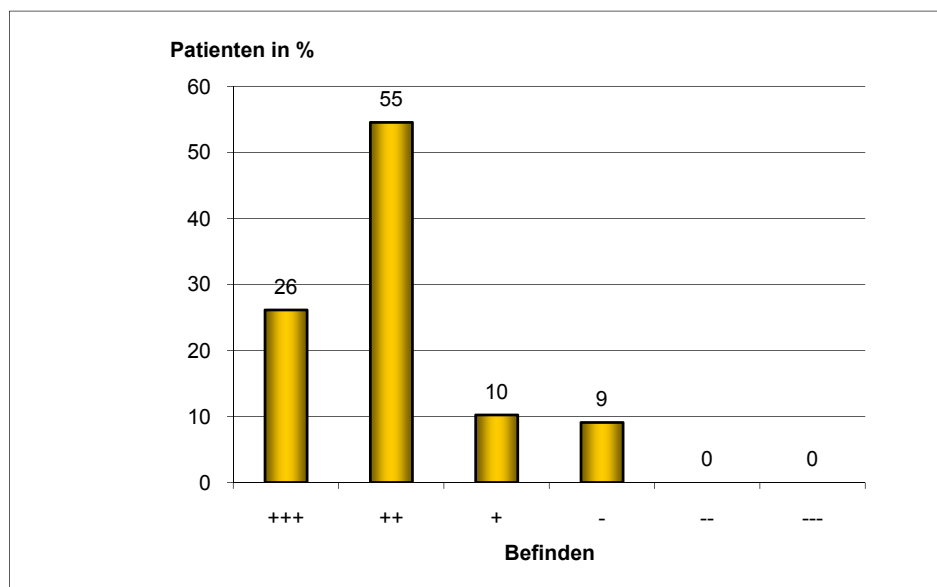


Abb.26b: Patientenbefinden nach Therapie (Patienten mit abgeschlossener Behandlung)

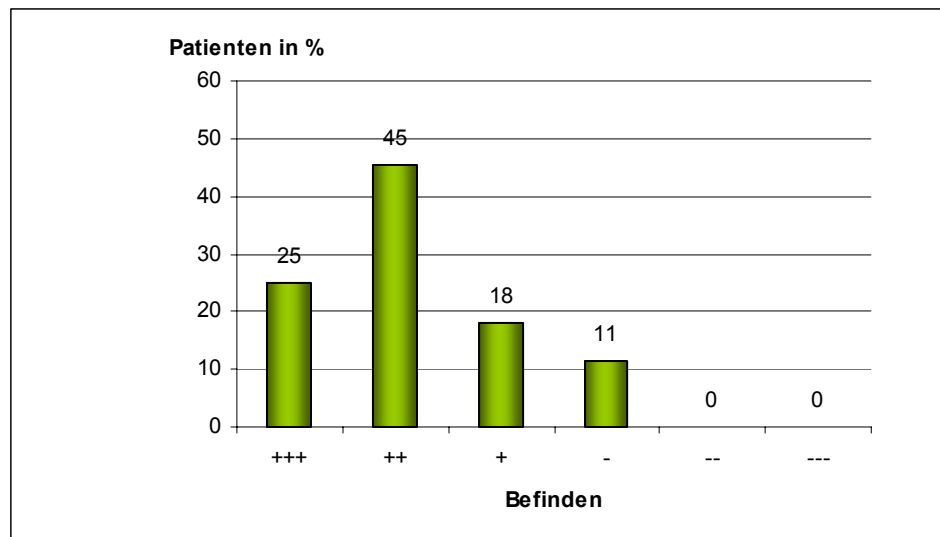


Abb.26c: Patientenbefinden zum Befragungszeitpunkt (Patienten mit abgeschlossener Behandlung)

Abbildung 26: **Befinden in Stufen** (n=88)

„+++“ = sehr gut (1), „++“ = gut (2), „+“ erträglich (3), „-“ = mäßig (4), „--“ = schlecht (5), „---“ = sehr schlecht (6)

4.8.3 Medikamentengebrauch

Anschließend wurden die Patienten zur Änderung ihres Medikamentenverbrauchs von vor Therapie bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung befragt. Dabei wurde deutlich, dass es zu einer Verringerung der eingenommenen Medikamentenmenge kam. 49% benötigten zum Befragungszeitpunkt überhaupt keine Medikamente mehr. In Abbildung 27 ist die Veränderung des Verbrauchs dargestellt.

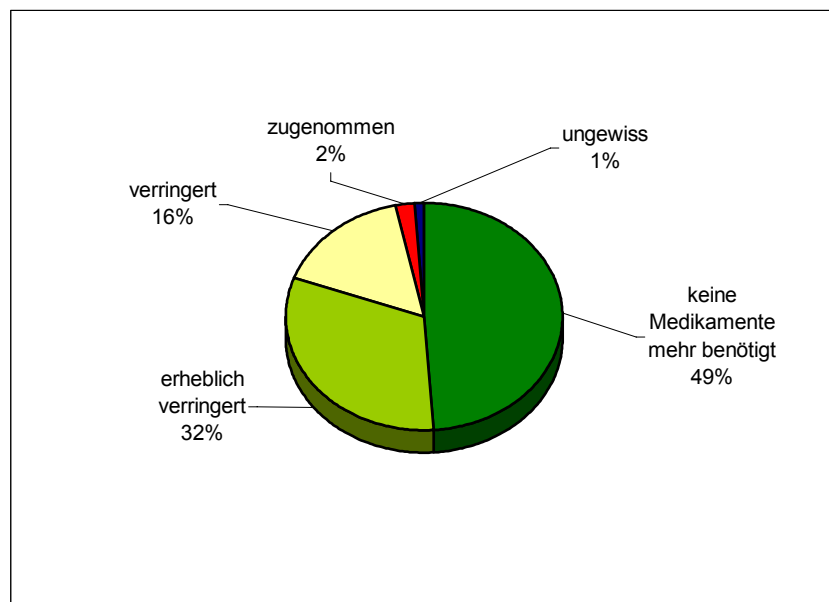


Abbildung 27: Änderung des Medikamentengebrauchs (von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt, n = 88)

4.8.4 Befinden nach Therapie

Abbildung 28 zeigt erneut die Einschätzung des Patientenbefindens zum Befragungszeitpunkt. Hierbei wurde der Patient aufgefordert aus den Kategorien „beschwerdefrei“, „sehr verbessert“, „verbessert“, „unverändert“ und „verschlechtert“ auszuwählen. Auch hier wird deutlich sichtbar, dass es bei 86% zu einer Besserung durch die Behandlung kam. Diese Frage diente zur Überprüfung des Verständnisses der Einschätzung in den entsprechenden Kategorien. Da die Ergebnisse relativ gut korrelieren, kann man von einer korrekten Beantwortung der Fragen ausgehen.

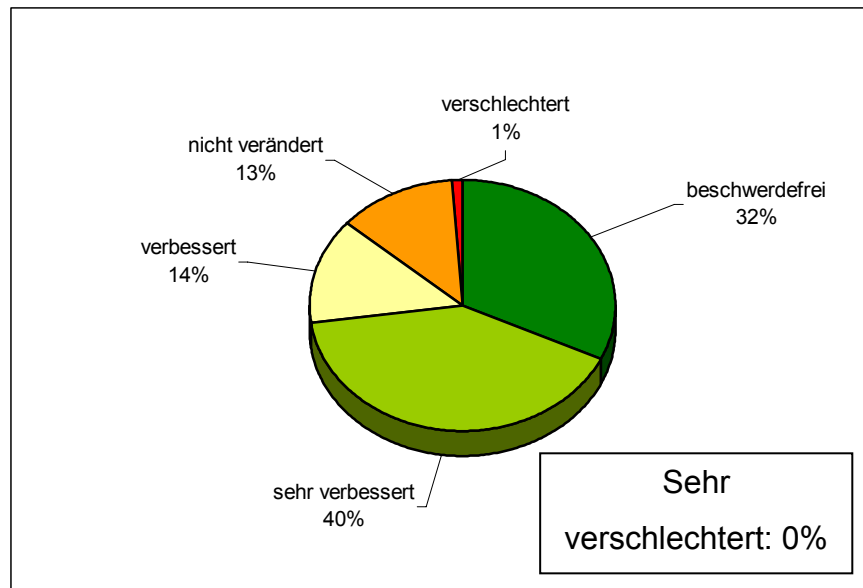


Abbildung 28: Patientenbefinden zum Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor Behandlung (n=109)

Die genaue Änderung des Befindens in Einheiten stellen Abbildung 29, 30 und 31 dar (einmal im Zeitraum von vor der Therapie bis zum Ende und vom Ende der Therapie bis zum Befragungszeitpunkt, was ein Zeitraum zwischen einer Saison und sechs Jahren ist). Man erkennt deutlich, dass es während der Behandlung in keinem Fall zu einer Verschlechterung kam. Bis auf 9% der Patienten, die keine Veränderung bemerkten, kam es bei allen zu einer Verbesserung zwischen 1 und 5 Einheiten, wobei die Mehrheit eine Änderung um 3 und 4 feststellen konnte. Nach Beendigung der Therapie bleibt das Befinden in 77% der Fälle auf dem Level, das während der Behandlung erreicht wurde, stehen. Bei 17% tritt eine nachträgliche Verschlechterung auf, die sich aber größtenteils im Bereich von einer Einheit bewegt. Bei 3% kommt es sogar noch zu einer nachträglichen Verbesserung. Im ganzen Behandlungszeitraum, also von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt kam es insgesamt in keinem Fall zu einer Verschlechterung, es wurde maximal das erreichte Ergebnis geringfügig verschlechtert. Die Ergebnisse waren bis auf ein paar Prozent, die keine Verbesserung registrieren konnten, immer positiv.

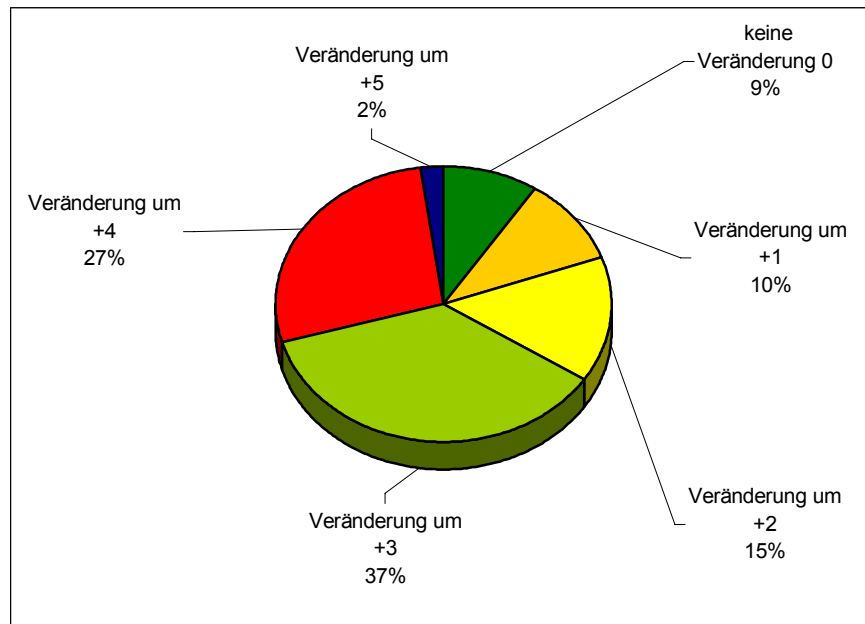


Abbildung 29: Änderung des Befindens von vor zu nach Therapie (n=88) (durchschnittliche Änderung von +2,69)

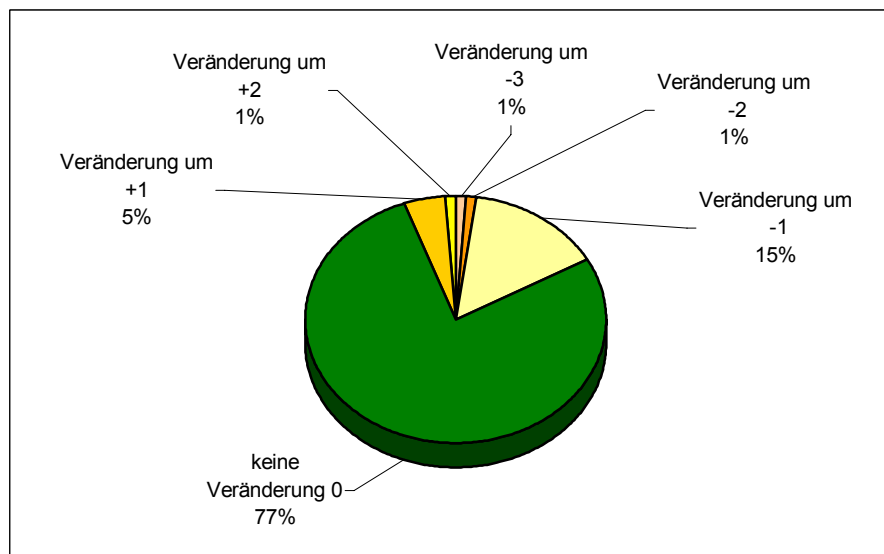


Abbildung 30: Änderung des Befindens von nach Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (Durchschnittliche Änderung um -0,13) (n=88)

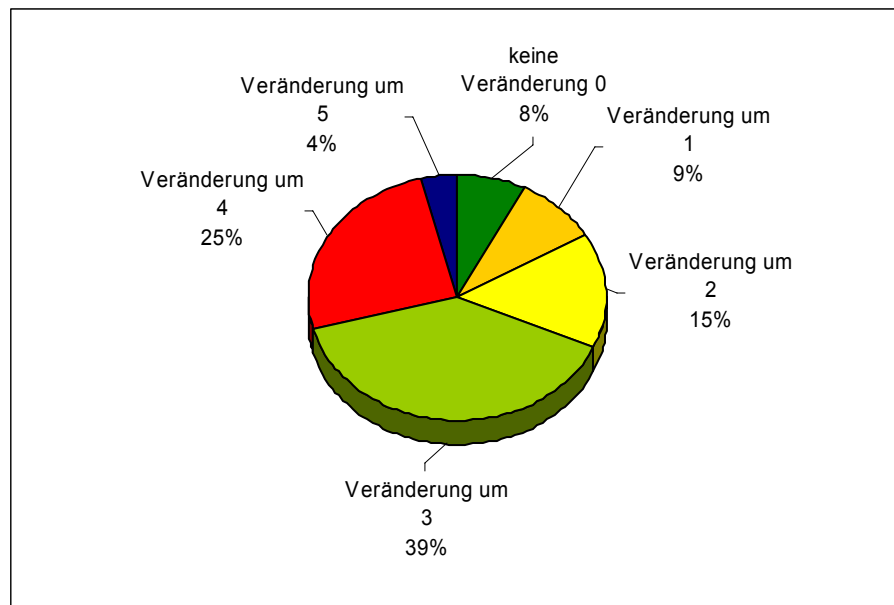


Abbildung 31: Änderung des Befindens von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (n=88) (durchschnittliche Änderung von +2,76)

Betrachtet man nur Patienten, deren Therapieende mindestens ein Jahr zurückliegt und damit in diesem Zeitraum auch mindestens eine bis zwei Pollensaisons liegen, kann man feststellen, dass die Befindensänderung sich gegenüber der Gesamtbetrachtung leicht verschlechtert. Es sind 3% mehr Patienten, die eine Verschlechterung nach Behandlung um -1 angeben, nur noch 74% geben keine Veränderung an. Ansonsten sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen, siehe Abbildung 32.

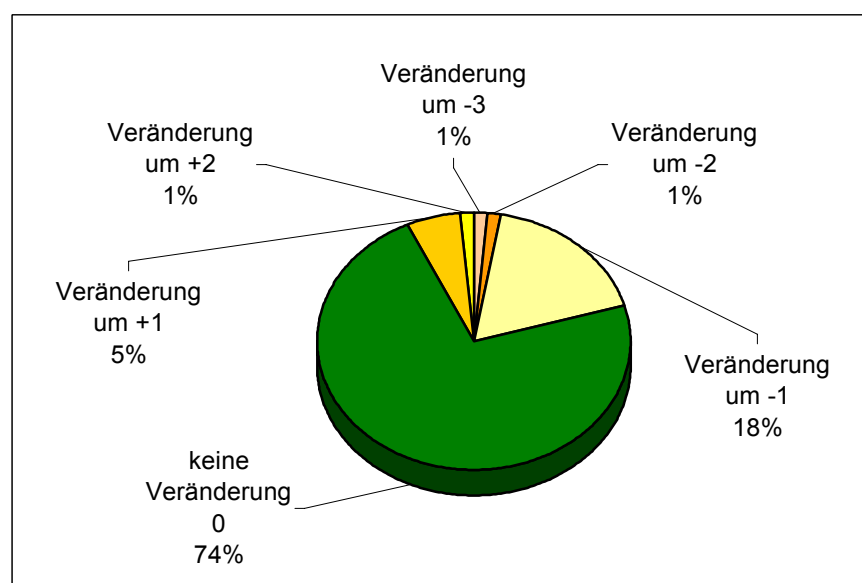


Abbildung 32: Änderung des Befindens von nach Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (mindestens 1 Jahr nach Therapie) (n=73)

Um ein Langzeitergebnis beobachten zu können, wurde diese Befindensänderung nach Therapieende für Patienten mindestens drei Jahre nach Therapie (Abbildung 33) und mindestens fünf Jahre nach Therapie (Abbildung 34) noch einmal genauer betrachtet. Hierbei lässt sich erkennen, dass die in ihrer Befindlichkeit verschlechterten Patienten mindestens drei Jahre nach Therapie auf 20% ansteigen, bei mindestens fünf Jahren nach Therapie aber wieder auf 11% absinken. Somit lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zeitspanne nach Therapieende und einer nachträglichen Verschlechterung des Befindens erkennen.

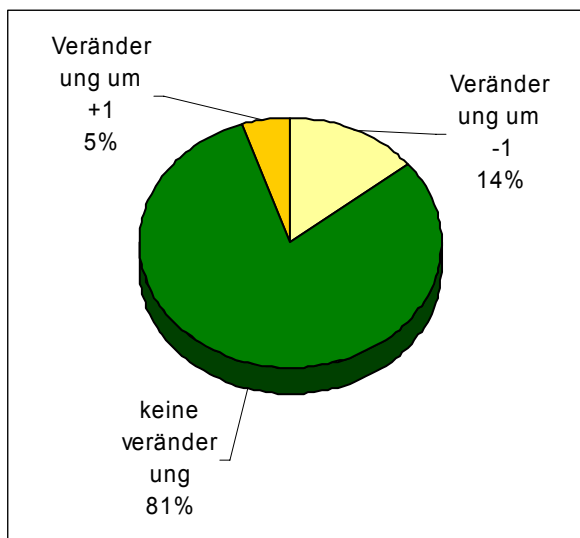


Abbildung 33: Änderung des Befindens von nach Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (mindestens 3 Jahre nach Therapie) (n=56)

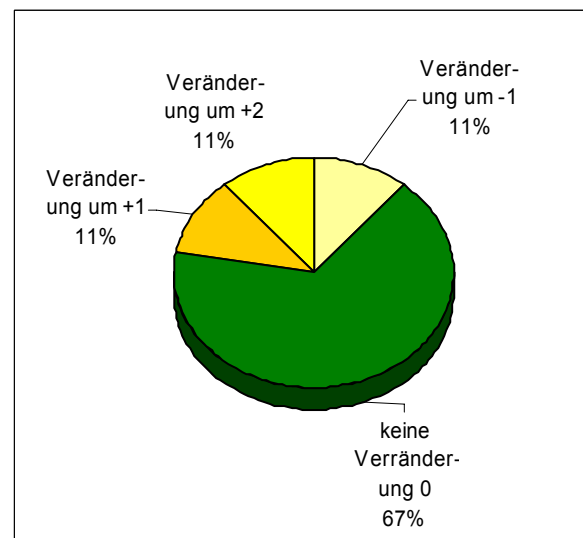


Abbildung 34: Änderung des Befindens von nach Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (mindestens 5 Jahre nach Therapie) (n=9)

4.9 Therapieende

Insgesamt kann man von sehr guten Behandlungserfolgen sprechen. 77% der Patienten können die Therapie erfolgreich abschließen, nur 2% hatten so starke Nebenwirkungen, dass ein Abbruch nötig war. Wie Abbildung 35 zeigt, lehnten 20% die Behandlung ab, was hauptsächlich mit zu großem Aufwand oder ausbleibender Besserung begründet wird.

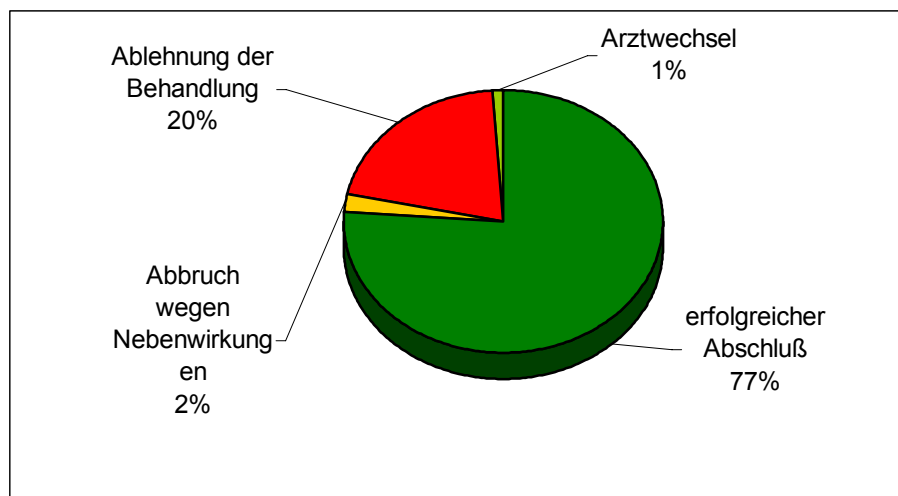


Abbildung 35: Therapieende (n = 88)

Aber auch die Therapieabbrecher geben zu 74% eine tägliche Einnahme und eine relativ hohe Verbesserungsrate des Befindens an. Die meisten Abbrecher gab es nicht aufgrund zu geringer Therapieerfolge, sondern aufgrund der täglichen Anwendung, die den Patienten teilweise zu aufwendig war, oder bereits eingetretener guter Therapieerfolge, die den Patienten eine Weiterbehandlung unnötig erscheinen ließ. Die Patienten hatten im Endeffekt genauso gute Erfolge zu verbuchen, haben aber nicht die drei empfohlenen Jahre Erhaltungstherapie beendet. In wie weit sich das auf den Langzeiterfolg auswirkt, ist an dieser Stelle noch nicht eindeutig zu sagen. Die Patientengruppe weicht im beobachteten Zeitraum nicht von den anderen beobachteten ab.

4.10 Einschätzung der Therapie

Die Verträglichkeit des Medikamentes wird auch von der Großzahl der Befragten als sehr gut eingeschätzt, da ja nur in sehr wenigen Fällen geringe Nebenwirkungen, wie Zungenbrennen auftraten, wie in Abbildung 36 zu sehen.

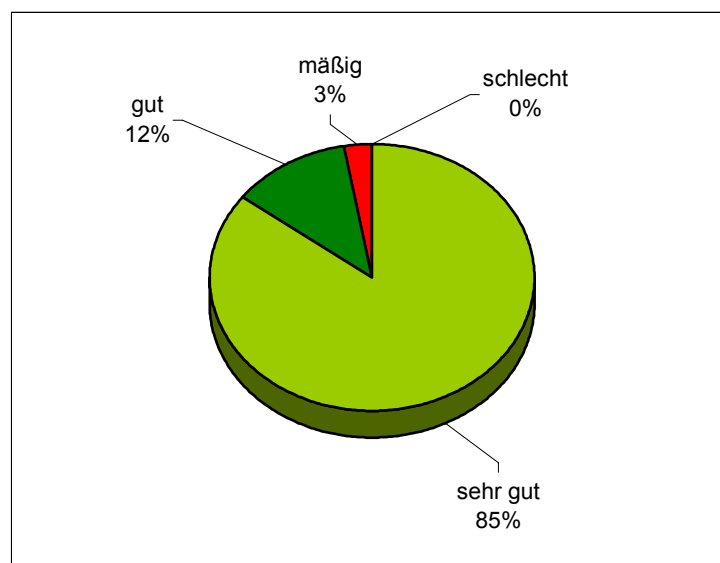


Abbildung 36: Beurteilung der Verträglichkeit des Medikamentes

Nach Therapieende gaben 34,1% einen erneuten Behandlungsbedarf an, meist um die Restsymptome möglichst noch vollständig zu beseitigen. Die restlichen 65,9% beendeten die Behandlung mit so guten Ergebnissen, dass auch bis zum Befragungszeitpunkt keine Nachbehandlung mehr nötig war.

82% aller Patienten finden die Behandlung empfehlenswert und würden jederzeit anderen Betroffenen dazu raten, 14% fanden die Therapie zu aufwendig oder nicht erfolgreich und sehen von einer Weiterempfehlung ab. 4% sind sich unschlüssig und würden eventuell im Einzelfall anderen dazu raten, eine Sublinguale Therapie durchzuführen. Über das Auftreten neuer Allergien nach Behandlung klagten nur 3% der von uns befragten Personen (siehe auch Abbildung 37).

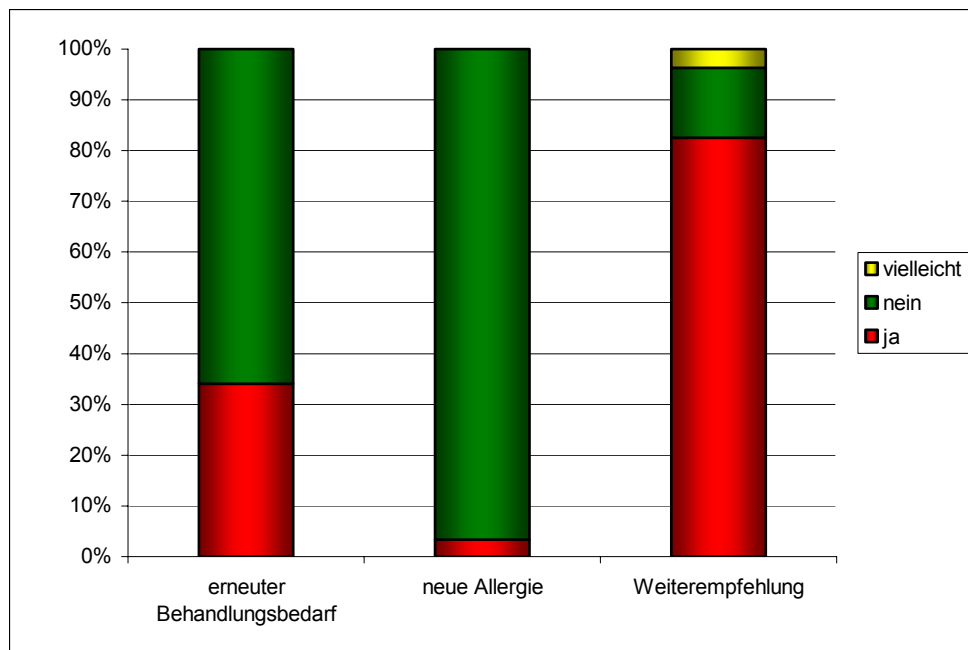


Abbildung 37: Notwendigkeit der Nachbehandlung, Auftreten neuer Allergien und Weiterempfehlungstendenz des Medikamentes

Als letzte Frage stand die Information der Eltern über die Allergie nach Diagnosestellung im Raum. Hierbei konnten wir feststellen, dass über 90% direkt bei ihrem Kinderarzt, also Prof. Zwacka und Frau Dr. Licht und beim eigenen Hausarzt Informationen über die Erkrankung und Therapie einholten. Nur 10% der Befragten gaben an, sich zusätzlich auch noch mithilfe anderer Medien, wie Fachliteratur oder Internet informiert zu haben.

5. Diskussion

Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung, „Allergieimpfung“) mit Allergenen ist neben der Allergenkenz der einzige kausale und präventive Therapieansatz für die Behandlung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen. Als Ergebnis zahlreicher immunologischer Veränderungen nehmen allergische Reaktionsbereitschaft und Entzündung unter einer solchen Therapie lang anhaltend ab.

Eine Indikation zur spezifischen Immuntherapie (SIT) besteht bei nachgewiesener IgE-vermittelter Sensibilisierung mit korrespondierenden Atemwegsymptomen durch Allergene, bei denen eine Kenz nicht oder schwer möglich ist.

Die subkutane Applikationsform der SIT ist für klinisch relevante Allergene (Baum-, Gräser-, Kräuterpollen, Hausstaubmilben, Tierepithelien, Schimmelpilzsporen von *Altaria* und *Claudiosporium*), bei allergischer Rhinokonjunktivitis und allergischem Asthma bronchiale kontrolliert untersucht und mit Erfolg prä- und kosaisonal angewandt worden. Die sublinguale SIT (mukosale Allergenapplikation SLIT) hat inzwischen bei zahlreichen Allergologen aufgrund zunehmender Studien, die ihre Wirksamkeit belegen, einen festen Platz gefunden, obwohl zahlreiche Fragen zur optimalen Dosis, Behandlungsdauer, Wirkungsweise, Dauer des Therapieerfolges und Vergleichbarkeit mit der subkutanen SIT, insbesondere auch im Hinblick auf die präventive Wirkung, noch ungeklärt sind [Klein-Tebbe J. et al. 2003, Markert U.R. et al. 1999, Markert U.R. 2003, Zwacka G., Markert U.R. 2003].

Die Hyposensibilisierung (spezifische Immuntherapie mit Allergenen) erlaubt eine kausale Behandlung: Bei Insektengiftallergie, allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale sind Wirksamkeit, lang anhaltender Therapieerfolg und vorbeugende Eigenschaften gut belegt. Zu den bewährten Behandlungsoptionen IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen zählt die spezifische Immuntherapie mit Allergenen (SIT Synonyma: Hyposensibilisierung, Desensibilisierung, „Allergieimpfung“).

Zahlreiche kontrollierte Studien dokumentieren die Wirksamkeit der SIT für die wichtigsten Allergene mit evidenzbasierten Kriterien Grad 1a und Grad 1b [Abramson M. et al. 1999, Abramson M. et al. 2000, Malling H.J. 1998, Ross R.N. et al. 2000, Ross R.N. et al. 2000, Bousquet J. et al. 1998].

Auch die SLIT erreicht inzwischen gute Ergebnisse bei der Behandlung von Inhalationsallergenen, die mit denen der SIT, also der subkutanen Behandlungsform, vergleichbar sind. Es kommt hier ebenfalls zu einer drastischen Reduktion der rhinokonjunktivalen und asthmatischen Beschwerden und einer Verringerung des Medikamentenverbrauchs.

Und obwohl inzwischen auch zahlreiche Studien wie z.B. von WILSON, DI RIENZO und anderen [Wilson et al. 2003, Di Rienzo et al. 2003 und Purello D., Ambrosio F. et al. 1999] die kurzfristige Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie (SLIT) dokumentieren, fehlen immer noch Untersuchungen zu ihrer Langzeitwirkung.

5.1 Entwicklung unbehandelter Allergien: „Der Allergische Marsch“

In unserer Studie wurde die Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie untersucht. Es war aus organisatorischen Gründen nicht möglich, eine Gruppe unbehandelter Allergiker zusammenzustellen, die über einen ähnlichen Zeitraum an Allergien litten und eine ähnliche Altersstruktur aufweisen, um den subjektiven, nicht-medikamentös-beeinflussten Verlauf einer Allergie, den „allergischen Marsch“ zu untersuchen [Wahn U. 2002], da alle Allergiker, die sich in Behandlung unserer ärztlichen Partner (Prof. Zwacka, Dr. Licht) begeben haben, auch eine Immuntherapie durchgeführt haben.

Die meisten befragten Patienten hatten eine mehrjährige Allergie vor Beginn der sublingualen Immuntherapie, die keine Anzeichen von Spontanremission zeigte, so dass vermutet werden kann, dass die berichteten Verbesserungen der Symptomatik tatsächlich durch die Therapie hervorgerufen wurden. Als Kontrolle könnte man außerdem Studien zum „Allergischen Marsch“ heranziehen, die aufzeigen, wie sich unbehandelte Allergien im Kindesalter entwickeln.

Der Allergische Marsch ist die klinische Reflexion des natürlichen Verlaufs einer allergischen Erkrankung von atopischer Dermatitis über Rhinitis bis hin zu Asthma [Magorna M. et al. 2004]. Allergische Erkrankungen zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich in verschiedenen Altersabschnitten des Kindes unter verschiedenen Erscheinungsformen zeigen. Statistisch gesehen treten sie im Säuglingsalter als

atopische Dermatitis, im Kleinkind- und Schulalter als allergisches Asthma, und schließlich als allergische Rhinokonjunktivitis auf. Dieser typische zeitliche Ablauf ist unter dem Namen Allergiekarriere oder Allergischer Marsch, in der englischsprachigen Literatur als "allergic march" oder "atopic march" bekannt. Über 40% der Zehnjährigen sind allergisch sensibilisiert.

Die MAS-90 Studie hat ergeben, dass die allergische Sensibilisierung, also die Entwicklung von spezifischen Antikörpern gegen Allergene als erstes Anzeichen einer Allergie, bei Kindern mit zunehmendem Lebensalter steigt. Während nur 16,4% der Einjährigen sensibilisiert waren, konnte inzwischen schon bei 42,7% der heute zehnjährigen Studienteilnehmer eine Sensibilisierung nachgewiesen werden [Wahn U. 2002].

Pollen spielen als Allergieauslöser bei Säuglingen und Kleinkindern noch keine Rolle. Das liegt wahrscheinlich daran, dass das Immunsystem in einer Pollensaison erst einmal Pollen als Allergieauslöser kennen lernen muss, bevor es in darauf folgenden Sommern mit einer allergischen Überempfindlichkeit reagiert. Im Alter von zehn Jahren haben dann allerdings schon 16,6% der Kinder Heuschnupfen. Kinder, die zunächst auf bestimmte Nahrungsmittel allergisch reagieren und später auf eingeatmete Allergene wie Tierhaare, Hausstaubmilben oder Pollen, haben ein stark erhöhtes Asthmarisiko.

In vielen Fällen kann das Immunsystem mit einer spezifischen Immuntherapie wieder toleranter gemacht und so der allergische Marsch bis zum Asthma verhindert werden [Alk-Scherax 2003].

Die beste Asthmavorsorge ist also die Vermeidung von Allergien. Es ist jedoch immer noch bei jedem dritten Patienten mit allergischer Rhinitis eines Tages soweit, dass die bisher nur auf die oberen Atemwege begrenzten Beschwerden eine Etage tiefer in die Lunge „rutschen“ und Asthma bronchiale auftritt.

Ein Anfall kann tödlich enden.

Ursache des „Etagenwechsels“: Die allergische Reaktionsbereitschaft breitet sich von der Nasenschleimhaut auf die Bronchialschleimhaut aus. Werden dann die Allergene eingeatmet, reagieren nicht mehr nur Nase und Augen, sondern auch die Bronchien. Unter anderem wegen dieser Gefahr betont die WHO in Zusammenarbeit mit der ARIA-Initiative (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma), dass es sich bei der allergischen Rhinitis um eine „major chronic respiratory disease“ handelt, die konsequent behandelt werden muss.

In der Fachwelt ist längst anerkannt, dass allergische Rhinitis und allergisches Asthma als zwei Manifestationen derselben allergischen Grunderkrankung betrachtet werden müssen – „one airway, one disease“.

Patienten mit allergischer Rhinitis müssen aber nicht unweigerlich an allergischem Asthma erkranken. Mit Hilfe einer Spezifischen Immuntherapie kann man den Etagenwechsel effektiv verhindern.

Eng et al. [Eng P.A., Rheinhold M., Gnehm H.P.E. 2002] fanden in ihrer doppelblinden placebokontrollierten Studie von 2002 heraus, dass nur 62% der desensibilisierten Patienten eine weitere Allergie bekamen, wogegen die Placebogruppe zu 100% neue Allergien nach einiger Zeit aufzuweisen hatte. Außerdem waren in der SIT Gruppe nur noch 23 Patienten mit asthmatischen Beschwerden gegenüber 70% in der Kontrollgruppe [Passalacqua G., Canonica G. W. 2002].

Spontanremissionen kommen meist nur bei Lebensmittelallergien im Säuglingsalter vor. Diese Kinder haben aber im späteren Leben ein höheres Risiko, an allergischer Rhinitis und Asthma zu erkranken [Wickman M. 2005]. Man kann also davon ausgehen, dass bei unbehandelten Patienten die Erkrankung einen wesentlich schlechteren Verlauf als unter der von uns untersuchten Sublingualen Immuntherapie genommen hätte.

5.2 Wirksamkeit der Spezifischen Immuntherapie

Antigenspezifische T-Lymphozyten gelten als Zielzellen der subkutanen Applikationsform der SIT. Ihre Rolle für die Entstehung und für die Unterhaltung IgE vermittelter allergischer Erkrankungen konnte überzeugend belegt werden. T-Helfer Typ-2 (Th2) Zellen induzieren mithilfe der Interleukine IL-4 und IL-13 die IgE-Synthese und durch ihre IL-5-Produktion die von eosinophilen Granulozyten geprägte allergische Entzündung (siehe Abbildung 38).

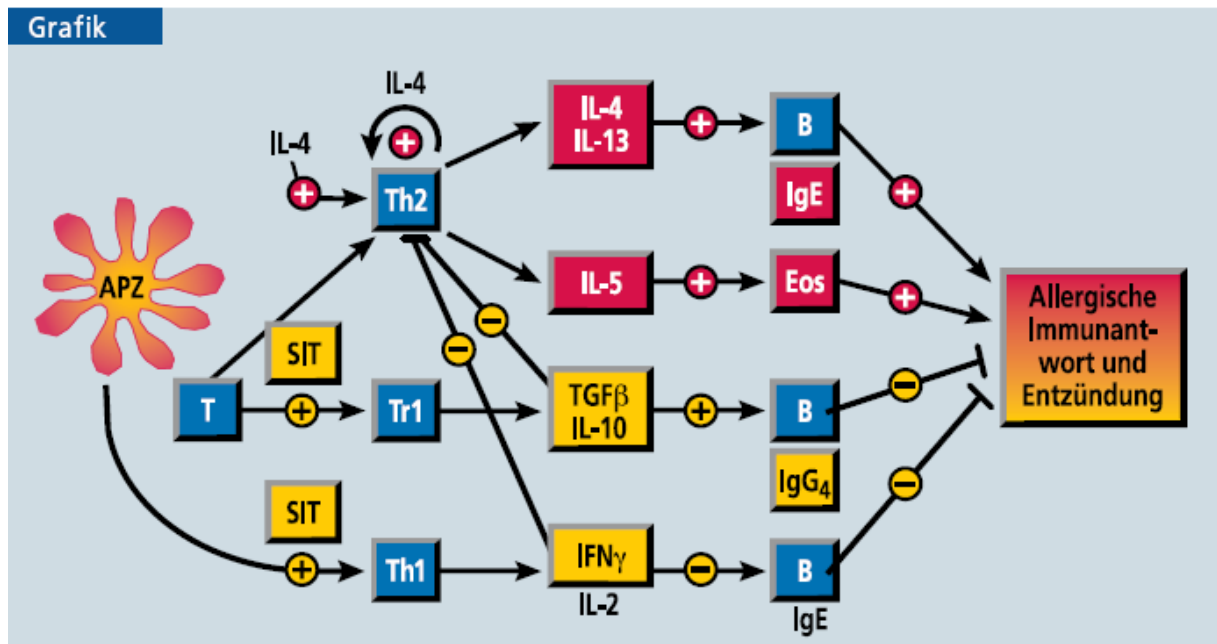


Abbildung 38: Immunologische Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen

[APZ, antigenpräsentierende Zelle; **B**, B-Lymphozyt; **Eos**, Eosinophiler Granulozyt; **IFN**, Interferon; **IgE**, Immunglobulin E; **IgG4**, Immunglobulin der Subklasse G4; **IL**, Interleukin; **SIT**, Spezifische Immuntherapie mit Soforttyp-Allergenen; **TGF**, transformierender Wachstumsfaktor; **T**, T-Lymphozyt; **Th1/Th2**, T-Helfer-Typ-1/-Typ-2 Lymphozyt; **Tr1**, regulatorischer T-Typ-1-Lymphozyt; +, induziert; -, inhibiert; rote Kodierung, verstärkt allergische Immunantwort (Soforttypallergie); gelbe Kodierung, reduziert allergische Immunantwort und Entzündung.]

Die SIT hemmt die Funktion der T-Helfer-Typ-2 (Th2) Zellen durch vermehrte Ausschüttung der immuninhibitorischen Zytokine TGF (Wachstumsfaktor: Transforming Growth Factor Beta) und IL-10 aus regulatorischen T-Typ-1 (Th1) Zellen [Bellinghausen I. et al. 1997]. Neugebildete antigenspezifische IgG4 Antikörper verschieben den Serum-IgG4/IgE-Quotienten mit Auswirkungen auf die Antigenpräsentation [van Neerven R.J. et al. 1999]. Daneben wird eine gegenregulatorische Th1-Immunantwort induziert: IL-12 aus antigenpräsentierenden Zellen (APZ) stimuliert die Interferon Produktion der Th1 Zellen und hemmt dadurch die (lokale) IgE-Bildung und die Differenzierung von Th2 Zellen [Akdis C.A., Blaser K. 2000]. Zusätzlich wird die Beteiligung von eosinophilen und basophilen Granulozyten an der allergischen Entzündung gebremst [Pierkes M. et al. 1999, Wilson D.R., Irani A.M., Walker S.M. 2001, Wilson D.R. et al. 2001].

Die spezifische Immuntherapie mit Allergenen greift somit kausal an den pathophysiologischen Mechanismen der IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen an [Kleine-Tebbe J., Kunkel G. 1994]. Die Summe all dieser Wirkungen führt sowohl zu einer spontanen als auch längerfristig anhaltenden Besserung der Beschwerden des Allergikers.

Im Gegensatz zur subkutanen SIT gibt es zur sublingualen SIT mit Allergenen (SLIT), wenn überhaupt, weniger Untersuchungen zu immunologischen Veränderungen, deren Rolle für die klinische Wirksamkeit unklar ist. So wurde zum Beispiel gezeigt, dass die Konzentration verschiedener als Entzündungsparameter bekannter Plasmaproteine, wie lösliches ICAM-1 oder löslicher IL-2-Rezeptor unter SLIT verringert wird [Reich M., Zwacka G., Markert U.R. 2003].

Für die postulierten lokalen immunologischen Effekte in der Mundschleimhaut fehlt bisher der Nachweis [Lima M.T. et al. 2002]. Trotz Unklarheiten im Wirkmechanismus ist eine hohe Erfolgsrate zu verzeichnen, 93% der in unserer Studie befragten Patienten gaben eine wesentliche Besserung ihrer Beschwerden sowohl unter als auch nach Therapie an.

5.3 Lokale Applikationen

Um unerwünschte, systemische Wirkungen bei subkutaner Allergeninjektion zu vermeiden, wurden andere, lokale Applikationsformen der SIT entwickelt.

In einer 1998 erschienenen Übersichtsarbeit der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) über lokale Immuntherapie wurden 31 publizierte Studien untersucht [Malling H.J. et al. 1998]: 14 mit nasaler, 9 mit oraler, 6 mit sublingualer und 2 mit bronchialer Applikationsform.

Die Wirksamkeit einer oralen Form der SIT mit flüssigen Allergenen ist schwer nachzuvollziehen in Anbetracht der fraglichen Säurestabilität vieler Inhalationsallergene (Proteine unterschiedlicher Funktion). Darüber hinaus fehlen überzeugende kontrollierte klinische Studien. Nasale und bronchiale Formen der Applikation lieferten keine befriedigenden Ergebnisse.

Eine effektivere Variante stellt die sublinguale SIT dar, bei der der Allergenextrakt zur besseren Interaktion mit dem Mukosa-Immunsystem zunächst in der Mundhöhle

verbleibt, bevor er verschluckt wird. Die EAACI schlussfolgerte, dass nur für die sublinguale Immuntherapie (SLIT) die Effektivität bei allergischer Rhinitis ausreichte.

5.4 Sublinguale Immuntherapie

Kontrollierte, vorwiegend südeuropäische Studien mit Erwachsenen liefern zunehmend Hinweise, dass die sublinguale Immuntherapie bei Pollenbeziehungsweise bei Hausstaubmilbenallergie [La Rosa M. et al. 1999, Pradalier A. et al. 1999] eine wirksame Behandlungsoption darstellt [Frew A.J., Smith H.E. 2001 Kägi M.K., Wuthrich B. 2002].

Seit der ersten Studie 1986 wurden mindestens 22 doppelblinde placebokontrollierte Studien zur SLIT publiziert. Bis auf drei Studien zeigten alle eine klinische Effektivität bei allergischer Rhinitis durch Gräserpollen, Hausstaubmilben, Birkenpollen und Parietaria. Die Symptom- bzw. Medikamentenverbrauchscores nahmen dabei um 20-50% ab [Canonica G.W., Passalacqua G. 2003].

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in unserer Studie erreicht.

Neuere Untersuchungen zeigten zusätzlich zum Effekt auf Rhinitissymptome einen Benefit bezüglich Asthmasymptomen und entsprechendem Medikamentenverbrauch [Canonica G.W., Passalacqua G. 2003].

Eine erste Langzeitstudie bei 60 Kindern mit Inhalationsallergie auf Hausstaubmilben zeigte selbst fünf Jahre nach Beendigung der SLIT eine signifikant verminderte Rate von Asthma und Asthmamedikamentenverbrauch in der Verumgruppe [Di Rienzo V. et al. 1999]. Auch bei den von uns befragten Patienten kam es zu einer deutlichen Symptomminderung und verringertem Medikamentenverbrauch über einen länger anhaltenden Zeitraum.

Andere Studien zeigten nur mäßige klinische Effekte [Voltoni S. et al. 2001], obgleich vereinzelt immunologische Veränderungen (höherer Serum-IgG4/IgE-Quotient und geringere Spätphasen-Hauttestreaktion nach SIT im Vergleich zur Placebogruppe) nachgewiesen werden konnten [Lima M.T. et al. 2002]. Bis jetzt liegen zur optimalen Dosis und Behandlungsdauer, Wirkungsweise, Dauer des Therapieerfolges und präventiven Wirksamkeit nach sublingualer SIT noch nicht ausreichend Daten vor [Frew A.J., Smith H.E. 2001].

Allerdings sind bei vielen Patienten deutliche Verbesserungen zu erkennen, was auf einen guten Erfolg der Behandlungsmethode hinweist. Eine weitere Erforschung der Wirksamkeit, Dosierung etc. scheint durchaus gerechtfertigt.

Die sublinguale Immuntherapie (SLIT) findet momentan vor allem in europäischen Ländern häufig ihre Anwendung, mit dem Ziel der Reduktion des Risikos von allergisch bedingten asthmatischen Anfällen und um die Beschwerden für den Patienten erträglicher zu machen.

Die klinische Kurzzeitwirkung der SLIT ist schon zum wiederholten Male, in Bezug auf Polleninduzierte Allergien bei Patienten mit Rhinitis oder Asthma nachgewiesen worden [Bousquet J., van Cauwenberge P. 2001]. Es liegen bereits sieben kontrollierte Studien an Milbenallergikern mit respiratorischen Symptomen vor [Tari M.G. et al. 1990, Hirsch T. et al. 1997, Passalacqua G. et al. 1998, Bousquet J. et al. 1999, Guez S. et al. 2000, Panjo G.B. et al. 2000, Bahcecilier N.N. et al. 2001]; vier davon wurden an Kindern durchgeführt [Tari M.G. et al. 1990, Hirsch T. et al. 1997, Guez S. et al. 2000, Bahcecilier N.N. et al. 2001] und nur eine lieferte keine zufrieden stellenden Ergebnisse [Hirsch T. et al. 1997]. Trotzdem gibt es keine verwertbaren Daten über Langzeitwirkungen.

Auf der anderen Seite zeigt die SLIT ein exzellentes Sicherheitsprofil, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, was sowohl in den kontrollierten Studien [Andre C. et al. 2000], als auch in den Überwachungsstudien nach Verkauf [Di Rienzo V. et al. 1999, Lombardi C. et al. 2001] festgestellt wurde. Bemerkenswert ist, dass innerhalb von 15 Jahren Anwendung, weltweit keine schweren unerwünschten Nebenwirkungen der SLIT beschrieben wurden.

Auch keiner der von uns Befragten gab Nebenwirkungen dieser Art, wie sie bei subkutaner Desensibilisierung des Öfteren auftreten, an. Am häufigsten war ein oraler/sublingualer Juckreiz unmittelbar nach der Anwendung, der spontan wieder verschwand [Canonica G.W., Passalacqua G. 2003]. Nur 2% der Probanden unserer Studie klagten über diese Beschwerden, was einen verschwindend kleinen Teil darstellt. Kopfschmerzen, Rhinorrhö, Konstipation und Urtikaria wurden sporadisch und mit gleicher Häufigkeit wie bei Placebogabe beschrieben.

Es ist denkbar, dass die Wirkungsweise der SLIT sich nicht sehr von der der SCIT unterscheidet und dass auch die SLIT die Fähigkeit besitzt, den natürlichen Verlauf einer Allergie zu beeinflussen. Entscheidend für die Wirksamkeit ist der Kontakt der Allergene mit der oralen Mukosa [Canonica G.W., Passalacqua G. 2003].

Das Allergen wird dabei vermutlich über die Schleimhaut absorbiert, was im Tierversuch nachgewiesen werden konnte. Es kommt zu einem Anstieg des IgG4

Spiegels. Dies zeigt, dass die Allergene die Schleimhaut durchqueren und das Immunsystem mobilisieren. In der sublingualen Schleimhaut ist die Zelldichte der Langerhanszellen, welche wahrscheinlich maßgeblich zum Wirkmechanismus der SLIT beitragen, höher als im Integument.

Die Verabreichung von Antigenmolekülen auf sublingualem Weg ist daher mit dem einfachen Lutschen eines Bonbons zu vergleichen. Die Langerhanszelle besitzt die Fähigkeit, unterschiedliche Moleküle aufzunehmen. Nach Aufnahme eines Allergens in die Langerhanszellen wandert diese dann als dendritische Zelle zum regionären Lymphknoten. Dort werden die Epitope den Lymphozyten präsentiert, was vermutlich zur Bildung von IL-12 führt. Hieraus resultiert eine Art parakines Signal, welches eine Th1 Immunantwort fördert, die ihrerseits der präexistierenden Th2 Antwort entgegenwirkt bzw. diese rückgängig macht [André C. 1999].

Andere Erklärungsversuche beziehen sich auf eine evtl. Anergie der Th2 Zellen mit Reduktion der von ihnen produzierten Botenstoffe, oder die Verschiebung des Gleichgewichtes in Richtung Th1 Zellen mit verstärkter Bildung von Interferon- γ . Auch sollen so genannte T-regulatorische Zellen eine Rolle spielen, die vornehmlich IL-10 und TGF- β freisetzen und eine Toleranzreaktion des Immunsystems bewirken. Wieweit blockierende Antikörper der Klasse IgG zur Symptomreduktion führen, ist noch nicht geklärt.

Klar ist nur, dass es durch Gabe hoher Allergendosen zu einer Modulation der Immunantwort kommt [Bufer A. 2002]. Man kann also wahrscheinlich davon ausgehen, dass es durch die SLIT zu zellulären Veränderungen im Körper kommt, welche sich ja auch nach Therapieende noch auswirken und so zu einer Langzeitwirkung führen. Eine lokale (zum Beispiel sublinguale) SIT mit Allergenen hätte aufgrund der fehlenden Invasivität gerade im Kindesalter potenzielle Vorteile.

Allerdings wird die (tägliche) Allergenapplikation ohne ärztliche Aufsicht kontrovers beurteilt, zumal orale und gastrointestinale Beschwerden [Andre C. et al. 2000] und, wenn auch äußerst selten, leichte systemische Reaktionen nach sublingualer SIT berichtet wurden [Lüderitz-Püchel U. et al. 2001]. Gerade für Kinder werden aber sehr große Vorteile in dieser Form der Behandlung gesehen, da hierdurch die häufigen Spritzen umgangen und damit ein großer Angstfaktor aus dem Weg geräumt wird. Außerdem ist der ständige zeitaufwändige Arztbesuch sehr viel seltener nötig.

Die in seltenen Fällen auftretenden Nebenwirkungen haben sich, wie oben genannt, noch nie als anaphylaktischer Schock erwiesen.

Bei weniger akuten NW, wie gastrointestinale Probleme oder Zungenbrennen, wäre auch ein verzögerter Arztbesuch ausreichend, um eine umfassende Versorgung zu gewährleisten, sicherheitshalber können, bis zur Klärung am nächsten Tag, Antihistaminika gegeben werden

Allerdings gibt es noch keine Angaben über die Wirkungsdauer nach Therapieende. Insgesamt sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit der SLIT in Form von Symptomreduktion und reduziertem Medikamentenverbrauch bemerkenswert. In Bezug auf die Verträglichkeit weisen sämtliche Studienergebnisse, wie auch die Erfahrungen aus der täglichen Praxis, auf eine mögliche Überlegenheit der SLIT gegenüber der klassischen subkutanen Immuntherapie hin [Fuchs T. Klimek L. 2000].

Die Möglichkeit eine Langzeitwirkung mit SLIT zu erzielen, zusätzlich zum vorteilhaften Risiko-Nutzen Verhältnis, würde vor allem die Anwendung bei Kindern rechtfertigen. In unserer Studie konnte zumindest in einem Zeitraum bis zu fünf Jahren eine anhaltende Wirkung nachgewiesen werden. Nur bei wenigen Patienten trat eine, wenn auch geringe, nachträgliche Verschlechterung des erreichten Ergebnisses auf. In ungefähr gleichem Maß gab es aber auch eine weitere Verbesserung nach Therapieende. In wie weit diese Wirkung auf längere Zeit hält, bleibt noch zu untersuchen.

5.5 Datenerhebung

Die Befragung erfolgte telefonisch, da dies vom Befragten als anonym und persönlich weniger belastend erlebt wird und die Verweigerungsrate dementsprechend niedriger ist [Bortz J., Döring N. 2002].

Für die telefonische Umfrage ergab sich nach REUBAND und BLASIUS lediglich eine Verweigerungsrate von 10%, bei unseren Patienten lag diese noch niedriger, nur zwei der Angerufenen wollten keine Auskunft geben, beide hatten aber die Therapie nach der ersten Anwendung abgebrochen.

Postalische Befragungen dagegen liegen bei einer Verweigerungsrate von 29% [Reuband K.-H., Blasius J. 1966]. Außerdem lässt sich mit Interviewpartnern, die zum Zeitpunkt des Anrufs kein Interview geben können, leicht ein neuer Termin

vereinbaren, wogegen ein postalischer Fragebogen der nicht umgehend beantwortet wird, leicht in Vergessenheit gerät oder aus Desinteresse einfach ignoriert wird.

In Anlehnung an BOUCHARD, sollten, bei der Erstellung der Fragen, vor allem folgende Punkte besondere Beachtung finden: - Ist die Frage wirklich erforderlich, da überflüssige Fragen eine unnötige Belastung des Interviewten darstellen, - Wiederholungen möglichst vermeiden, - Keine überflüssigen Fragen stellen, deren Antwort auf andere Weise erhalten werden kann, - Alle Fragen müssen einfach und eindeutig formuliert sein und auf einen Sachverhalt ausgerichtet, - Kurze Fragen sind bevorzugt, - Keine negativen Formulierungen verwenden, um uneindeutige Antworten mit doppelter Verneinung zu vermeiden, - Möglichst konkrete Formulierungen und keine Allgemeinfragen verwenden, - Die Schwierigkeit der Frage muss dem Bildungsniveau des Befragten angepasst sein, d.h. keine Belastung mit Fragen, auf die der Befragte mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Antwort weiß, - Gedächtnisstützen und Hilfsmittel verwenden, um den Befragten die Beantwortung der Fragen so einfach wie möglich zu gestalten, - Enthält das Interview genügend Abwechslung, um die Motivation des Befragten aufrecht zu erhalten?, - Suggestivfragen möglichst vermeiden, - Eröffnungsfragen richtig formulieren, um den Befragten möglichst genau zu informieren und leichte Einstiegsfragen zur Entspannung am Anfang zu ermöglichen, - Genaues Durchdenken des Abschlusses, leichte Fragen und evtl. der Hinweis, der Befragte habe mit seiner Antwort sehr geholfen, um einen guten Abschluss zu finden [Bouchard T.J. 1976].

Das gesamte Interview sollte nicht länger als 20 Minuten, die Erfragung der eigentlich interessierenden Inhalte höchstens 10 Minuten dauern. Die Antwortvorgaben sollten nicht allzu umfangreich und leicht verständlich sein [Bortz J., Döring N. 2002].

Dies wird durch hauptsächliche Verwendung strukturierter Fragen, das heißt Fragen mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten erreicht, welche nur ab und zu durch offene Fragen aufgelockert werden, um beim Befragten keine Langeweile auszulösen und somit einen Interviewabbruch zu riskieren.

Außerdem konnte durch die telefonische Form der Befragung spezifisch nur auf die vom Patienten angegebenen Symptome eingegangen, und somit die Dauer des Interviews, ohne Verlust wichtiger Informationen, verkürzt werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass die retrospektive Erfragung der Beschwerden sowie der Medikamentenanwendung in

einem längeren Zeitraum gewisse Anforderungen an das Erinnerungsvermögen der Studienteilnehmer stellt.

Weitere Schwierigkeiten ergeben sich aus der fehlenden Genauigkeit von Zeitangaben, so dass der Beginn der Beschwerden und die erstmalige Arzneimittelanwendung sehr schwer miteinander in Beziehung gesetzt werden können. Zwar war der Befragungsbogen so konzipiert, dass die Zeiträume theoretisch im Interview erfasst werden konnten, jedoch ließen die Angaben, welche sich auf sehr weit zurückliegende Ereignisse, z.B. den genauen Beginn der Allergie, bei den etwas älteren Kindern bezogen, teilweise Zweifel an ihrer Verlässlichkeit aufkommen.

Es fiel ein paar Patienten teilweise schwer, sich an die Zeitpunkte der erstmalig auftretenden Beschwerden, der erstmaligen Anwendung bzw. Dauer der Einnahme zu erinnern. Bei den meisten von uns befragten Patienten bekamen wir aber klare Antworten, die relativ verlässlich waren, und sich größtenteils auch mit dem dokumentierten Verschreibungszeitraum deckten.

Um kleinere Ungenauigkeiten etwas auszugleichen, lagen die Bestelldaten des Medikamentes bei der Firma für jeden Patienten vor, welche in den meisten Fällen mit den Patientenangaben übereinstimmten und somit eine gewisse Sicherheit für die Richtigkeit der Daten boten. Bei extremen Abweichungen der beiden Daten über das Ende der Therapie, welches den meisten noch am genauesten in Erinnerung war, wurde doch auf die Patientenangaben zurückgegriffen. Grund hierfür war die Übermittlung der Firmendaten teilweise vor Therapieende, wodurch eine längere Behandlungsdauer als von der Firma angegeben durchaus möglich war.

Bei einer engmaschigeren Befragung in kürzeren Zeitabständen wären die Angaben eventuell genauer, allerdings dann der Beobachtungszeitraum für eine Änderung der Beschwerdesymptomatik zu kurz.

Es gibt wenige ähnliche Untersuchungen mit Fragebögen auf medizinischem Gebiet.

[Cameron I.C. et al. 2000, Blomberg S., Svardsudd K., Tibblion G. 1994]

Diese befassen sich allerdings mit anderen Themen als die von uns untersuchten. Es lässt sich aber eine relative Übereinstimmung in Patientenzahlen und retrospektivem Zeitraum erkennen, wobei unsere Studie etwa im Mittelfeld liegt. Die Fragebögen waren ähnlich aufgebaut, wir haben versucht, unseren Bogen nach den oben genannten Kriterien zu richten, um ihn möglichst patientenfreundlich und leicht verständlich zu gestalten.

Eine ähnliche Studie, die sich ebenfalls auf atopische Erkrankungen bezieht, ist bisher nicht bekannt.

5.6 Schlussfolgerungen

Unsere Telefonbefragung an 121 Kinder mit Allergien zeigt anhand der subjektiven Einschätzung der Eltern eine deutliche Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie. Die Wirkung erhält sich in >80% der Fälle auch Jahre nach Therapieende, in den übrigen ergab sich nur eine geringe Verschlechterung, die nie den Zustand wie vor Therapie erreichte. Auch Beobachtungen des Pollenfluges in den letzten 10 Jahren [Deutscher Wetter Dienst] zeigen keine starken Schwankungen oder eine Abnahme des Pollenflugs, so dass ein geringerer Kontakt mit den Allergenen nicht als Grund für eine Besserung des Befindens angesehen werden kann. Außerdem ist zwischen den Patientengruppen der beiden Behandler unserer Studie kein Unterschied zu erkennen, obwohl sie in unterschiedlichen Regionen (Saalfeld, Apolda) wohnen, also in einem jeweils anderen Mikroklima. Auch die nahezu gleichgute Wirkung bei verschiedenen Allergenen spricht gegen eine Jahresabhängige Änderung des Befindens.

Unsere Studie zeigt somit eine Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie bei Kindern, sowohl für saisonale als auch für ganzjährig auftretende Allergene, weit über den Behandlungszeitraum hinaus.

6. Zusammenfassung

Allergien sind in den letzten Jahren in Deutschland deutlich auf dem Vormarsch. Um das Krankheitsbild ursächlich zu bekämpfen, gibt es seit einigen Jahren neben der SCIT eine neue Form der Spezifischen Immuntherapie, die Sublinguale Immuntherapie SLIT. Die Wirksamkeit dieser Therapie ist bereits durch zahlreiche Studien belegt und auch durch die WHO bestätigt worden. Allerdings fehlen immer noch Untersuchungen über die Langzeitwirkung dieser Form der Therapie. In unserer Studie haben wir versucht, mittels subjektiver Daten, die durch Selbsteinschätzung der Patienten bzw. deren Eltern erhoben wurden, eine Wirksamkeit, auch über die Behandlungsdauer hinaus, nachzuweisen. Hierfür wurde ein Fragebogen erstellt, der Informationen über das Befinden der Patienten sowie die Anwendung und Wirkungsdauer, Besserung der Beschwerden etc. abfragt. Befragt wurden 121 Patienten mit Sensibilisierung gegen Baum-, Gräser- und Kräuterpollen sowie Schimmelpilzen, Hausstaubmilben und Haustieren, von welchen 51% saisonale, 19% ganzjährige und 30% ganzjährige Beschwerden mit saisonaler Verstärkung aufwiesen.

Die Auswertung des Fragebogens lieferte sehr positive Ergebnisse. Bis auf wenige (12) Patienten, die aufgrund mangelnder Compliance die Therapie schon nach kurzer Zeit abbrachen und somit auch keine Beantwortung unserer Fragen möglich war, lag die Behandlungsdauer bei den restlichen 109 Befragten zwischen einer und vier Saisons. Sehr viele Patienten gaben eine rasche Verbesserung ihrer Beschwerden an. Von einer anfänglichen Einschätzung von 18% sehr schlecht, 44% schlecht, 31% mäßig und 6% erträgliche Beschwerden vor Behandlungsbeginn besserten sich diese Werte drastisch zu 26% sehr gut, 55% gut, 10% erträglich und nur noch 9% mäßig während und kurz nach der Behandlung. Schlechtere Werte traten nicht mehr auf.

Auch längere Zeit nach Behandlung, in der in wenigen Fällen geringfügige Verschlechterungen auftraten, kam bei keinem Patient die Kategorie schlecht und sehr schlecht vor. Zum Befragungszeitpunkt, also zwischen einem und sechs Jahren nach Therapie, gestaltet sich die Einschätzung des Befindens folgendermaßen: 25% sehr gut, 45% gut, 18% erträglich und 11% mäßig.

Das ergibt eine durchschnittliche Änderung des Befindens von +2.69 Stufen von vor Behandlung zu während der Behandlung und eine Änderung von -0,14 Stufen, also einer minimalen Verschlechterung, vom Behandlungsende bis zum Befragungszeitpunkt.

Die befragten Patienten beschrieben ihr Befinden nach Abschluss der Therapie im Vergleich zu vorher wie folgt: 32% beschwerdefrei, 40% sehr verbessert, 14% verbessert, 13% unverändert und 1% verschlechtert.

Auch der Medikamentengebrauch konnte bei fast allen Patienten erheblich reduziert werden. 49% gaben keinerlei Medikamentengebrauch mehr an, bei 32% war dieser erheblich verringert, bei 16% verringert, 1% der Befragten nahmen noch genau so viele Medikamente wie vor Therapie ein, bei 2% hat der Gebrauch zugenommen.

Es kommt also bei fast allen Patienten zur Reduktion der Beschwerden als auch zur Verringerung der benötigten Medikamente, sowohl bei ganzjährigen Allergenen als auch bei den saisonalen.

Die Verträglichkeit des Medikamentes wurde auch von über 90% als sehr gut eingeschätzt, lediglich einige wenige gaben ein leichtes Zungenbrennen nach Einnahme an.

Zu größeren systemischen Zwischenfällen, wie sie nach subkutaner Desensibilisierungsbehandlung gelegentlich auftreten, kam es in keinem der Fälle.

85% der von uns Befragten schätzten die Behandlung als sehr gut, 12% als gut und 3% als mäßig ein, keiner der Patienten befand die Methode als schlecht.

Nahezu alle Befragten würden die Therapie unbedingt weiterempfehlen. Sie wird in ihrer Wirkung und in Ihrer Anwendung vor allem für Kinder als positiv empfunden, da dem kleinen Patient die Injektionen erspart bleiben, was zu einer entspannteren Situation bei den Arztbesuchen führt.

Auch nach Behandlungsende blieb in den meisten Fällen der erreichte Zustand über mehrere Jahre erhalten. In einigen Fällen kam es zwar nach Behandlungsende zu einer leichten Verschlechterung der Symptomatik, aber nur in geringen Maßen, es wurde in keinem Fall wieder die Ausgangssituation erreicht.

Da sich unsere Patienten alle im Zeitraum von einer Saison bis sechs Jahren nach Therapie befinden, bleibt weiterhin zu untersuchen, wie sich die Wirkung der SLIT in einem noch längeren Zeitraum verhält.

Die durch unsere Befragung erhaltenen Ergebnisse hinterlassen auf jeden Fall einen positiven Eindruck über die Behandlungsmethode.

Literaturverzeichnis

1. Abramson M., Puy R., Weiner J.: Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54: 1022–1041
2. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M.: Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2
3. Blaser K.: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2000; 55: 522–530
4. Alk-Sherax www.alk-scherax.de/downloads/documents/1_2003_allergiestudie.rtf
5. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Board of Directors: Guidelines to minimize the risk from systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. *J Allergy Clin Immunol*; 93: 811-812
6. Andersen A., Roesen J.: House dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*, and its allergens: effects of washing. *Allergy* 1994; 44: 396-400
7. André C.: Informationen zur spezifischen Immuntherapie. *Expressions* 1999 Nr.10 : 4-5
8. Andre C., Vatrinet C., Galvain S., Carat F., Sicard H.: Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 229–234
9. Bachert C.: Histamine-a major role in allergy? *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 6: 15-19
10. Bachert C., Borchard U., Wedi B., Klimek L., Rasp G., Riechelmann H., Schulze-Werninghausen G.: Allergische Rhinokonjunktivitis, *Allergo J* 2003; 12: 182-94
11. Back J.H.: The oral administration of pollen. *J Lab Clin* 1927; 12: 1156
12. Bahceciler N.N., Isak U., Barlan I.B., Basaran N.: Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 49-55.
13. Barnes P.J.: Anti-IgE therapy in asthma: rationale and therapeutic potential. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 123: 196-204

14. Bellinghausen I., Metz G., Enk A.H., Christmann S., Knop J., Saloga J.: Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1131–1139
15. Bennich H., Ishizaka, K., Ishizaka T., Johansson, S.G.: Comparative antigenic study of E globulin and myeloma IgND. *J. Immunol.* 1969; 102: 826-831
16. Bentley A.M., Hamid Q., Robinson D.S., Schotman E., Meng Q., Assoufi B., Kay A.B., Durham SR.: Prednisolone treatment in asthma. Reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase-only positive mast cells, and modulation of IL-4, IL-5, and interferon-gamma cytokine gene expression within the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 551-556
17. Blaser K.: „Allergie: Krankheiten der Immunsystems.“ *Allergo J* 2003; 12: 207-9
18. Blomberg S., Svardsudd K., Tibblin G.: A randomized study of manual therapy with steroid injections in low-back pain. Telephone interview follow-up of pain, disability, recovery and drug consumption. *Eur Spine J.* 1994; 3(5): 246-54
19. Bonsmann U., Bachert C., Delank K.W., Rhodewald P.: Presence of fluticasone propionate on human nasal mucosal surface and in human Nasal tissue over a period of 24 h after intranasal application. *Allergy* 2001; 56: 532-5
20. Bortz J., Döring N.: *Forschungsmethoden und Evaluation für Human und Sozialwissenschaftler* Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1984, 1995, 2002; 241-241
21. Bottari V., Frezzolini A., Ruffelli M., Puddu P., Fontana L., De Pita O.: Cyclosporin A reduces sCD30 serum levels in atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy* 1999; 54: 507-510
22. Bouchard T.J.: *Field Research Methods: Interviewing, Questionnaires, Participant Observation, Systematic Observation, Unobtrusive Measures.* In M.D. Dunette (Ed.), *Handbook of Industrial and Organizational Psychology* 1976. Chicago: Rand McNally
23. Bousquet J., Czarlewski W., Cougnard J., Danzig M., Michel FB.: Changes in skin-test reactivity do not correlate with clinical efficacy of H1-blockers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 579-585

24. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J., Alvarez-Cuesta E., Canonica G.W., Chapman M.D., Creticos P.J., Dayer J.M., Durham S.R., Demoly P., Goldstein R.J., Ishikawa T., Ito K., Kraft D., Lambert P.H., Lowenstein H., Muller U., Norman P.S., Reisman R.E., Valenta R., Valovirta E., Yssel H.: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401-405
25. Bousquet J., Van Gauwenberge P., Khaltaev N., Ario Work Shop Group, World health Organisation.: Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-334
26. Bousquet J., Van Gauwenberge P., Bachert C., Canonica G.W., Demoly P., Durham S.R., Fokkens W., Lockey R., Meltzer E.O., Mullol J., Naclerio R.M., Price D., Simons F.E., Vignola A.M., Warner J.O.: Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2003 ; 58: 192-7
27. Bousquet J., Lockey R.F., Malling H.J.: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position paper. *Allergy* 1998; 53 (Suppl. 44):1-42
28. Bousquet J., van Gauwenberge P.: Allergic rhinitis and ist impact on asthma (Aria). WHO position paper. *J. Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5, Part 2): S147-334
29. Bousquet J., Scheinmann P., Guinnepain M.T. et al.: Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249-60.
30. Brown J.L., Frew A.J.: The efficacy of oromucosal immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 8-10
31. Bufer A.: Sublinguale Immuntherapie bei Kindern: Müssen wir die Indikation neu stellen? 43. Kongress der DGP und 22. Tagung der DGAI
Wissenschaftliches Symposium Sublinguale Immuntherapie, Bochum 13.03.2002
32. Businco L., Dreborg S., Einarsson R., Giampietro P.G., Host A., Keller K.M., Strobel S., Wahn U.: Hydrolysed cow's milk formulae, Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 101-111
33. Busse W.W., McGill K.A., Horwitz R.J.: Leukotriene pathway inhibitors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 Suppl 2: 110-115

34. Calhoun W.J., Jarjour N.N., Gleich G.J., Schwartz L.B., Busse W.W.: Effect of nedocromil sodium pretreatment on the immediate and late responses of the airway to segmental antigen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 46-50
35. Cameron I.C., Stoddard J.E., Treacy P.J., Patterson J., Stoddard C.J., Surg B.J.: Long-term symptomatic follow-up after lind fundoplication. Mar 2000; 87(3): 362-73
36. Campbell A., Chanal I., Czarlewski W., Michel F.B., Bousquet J.: Reduction of soluble ICAM-1 levels in nasal secretion by H1-blockers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52: 1022-1025
37. Canonica G.W., Passalacqua G.: Non-injection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-484
38. Chung K.: The complementary role of glucocorticosteroids and long-acting betaadrenergic agonists. *Allergy* 1998; 53 Suppl 42: 7-13
39. Ciprandi G., Pronzato C., Passalacqua G., Ricca V., Grogen J., Mela G.S., Varese P., Bertolini C., Bagnasco M., Canonica G.W.: Topical azelastine reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells: an antiallergic activity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1088-1096
40. Ciprandi G., Pronzato C., Ricca V., Passalacqua G., Danzig M., Canonica G.W.: Loratadine treatment of rhinitis due to pollen allergy reduces epithelial ICAM-1 expression. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1175-1183
41. Coca A.F., Grove E.F.: Studies in hypersensitiveness: XIII. A study of atopic reagins. *J. Immunol* 1925; 10: 445-464
42. Cools M., Van Bever H.P., Weyler J.J., Stevens W.J.: Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either housedust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55: 69-73
43. Coombs R.R.A., Gell P.G.H.: The classification of allergic reactions underlying disease. In: "Clinical aspects of immunology", Gell, P.G.H, Coombs, R.R.A, (Eds.), Davis, Philadelphia 1963; 317
44. Creticos P.S., Burk J., Smith L., Comp R., Norman P., Findlay S.: The use of twice daily nedocromil sodium in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 829-836

45. Creticos P.S.: Effects of nedocromil sodium on inflammation and symptoms in therapeutic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 143-149
46. Creticos P.S., Van Metre T.E., Mardines M.R., Rosenberg G.L., Norman P.S., Adkinson N.F. Jr.: Dose Response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapie. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 94-104
47. Creticos P.S. , Reed C.E., Norman P.S., Khoury J., Adkinson N.F., Buncher C.R., Busse W.W., Bush R.K., Gadde J., Li J.T., Richerson H.B., Rosenthal R.R., Solomon W.R., Steinberg P., Yunginger J.W.: Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 501-506
48. Curtis H.H.: The immunizing cure of hay fever. *Med News (New York)* 1900; 77: 16-19
49. Czajka 2001 www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/-21/pharm2.htm
50. Daeron M.: Negative regulation of mast cell aktivation by receptors for IgG. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 138-41
51. Dahlen S.E.: Lipid mediator pathways in the lung: leukotrienes as a new target for the treatment of asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; Suppl 5: 141-146
52. Davies R.J.: Clinical implications of the pharmacological profile of Tilarin. *Allergy* 1996; Suppl 28: 8-13
53. Delacourt C.: Corticoids and allergy. *Arch Pediatr* 1999; Suppl 1: 105-107
54. Des Roches A., Paradis L., Knani J., Hejjaoui A., Dhivert H., Chanez P., Bousquet J.: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 1112-1118
55. Des Roches A., Paradis L., Knani J., Hejjaoui A., Dhivert H., Chanez P., Bousquet J.: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453
56. Deutscher Wetterdienst
http://www.dwd.de/de/wir/Geschaeftsfelder/Medizin/Leistungen/p_form.htm

57. Di Rienzo V., Marcucci F., Puccinelli P. et al.: Longlasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206–210
58. Di Rienzo V., Pagani A., Parmiani S., Passalacqua G., Canonica G.W.: Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 1999;54:10-3
59. Dinakar C., Portnoy J.M.: Allergen immothrapy in the prevention of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004; 4: 131-136
60. Dixon F.J., Vasquez J.J., Weigle W.O., Cochrane C.G.: Pathogenesis of serum sickness. *A. M. A. Archives of Pathology* 1958; 65: 18-28
61. Dolen W.K.: Asthma as an inflammatory disease: implications for management. *J Am Board Fam Pract* 1996; 9: 182-190
62. Durham S.R., Walker S.M., Varga E.M., Jacobson M.R., O'Brien F., Noble W., Till S.J., Hamid Q.A., Nouri-Aria K.T.: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-475
63. Ebner C., Siemann U., Bohle B., Willheim M., Wiedremann U., Schenk S., Klotz F., Ebner H., Krasft D., Scheiner O.: Immunological chances duringspecific immunotherapie of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1007-15
64. Edwards S. W.: Polymorphonuclear leukocytes. In: *Biochemistry and physiology of the neutrophil*, Cambridge University Press, New York 1986, 1. Auflage, 4
65. Ehnert B., Lau-Schadendorf S., Weber A., Buettner P., Schou C., Wahn U.: Reducing domestic exposure to dust mite allergen reductions bronchial hyperreactivity in snesitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 135-8
66. Eng P.A., Reinhold M., Gnehm H.P.E.: Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306-312.
67. Epstein W.L., Byers V.S., Frankart W.: Induction of anitgen specific to poison oak in sinsitized adults. *Arch Dermatol* 1982; 118: 630-633
68. Evans R. 3rd.: Environmental control and immunotherapy for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 462-468

69. Feinberg S.M., Foran E.L., Lichtenstein M.R.: Oral therapy in ragweed pollinosis, a comparative study. *J Am Med Ass* 1940; 115: 23-29
70. Finkelstein H.: Kuhmilch als Ursache von Ernährungsstörungen bei Säuglingen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1905; 4: 65-72
71. Fokkens W.J., Godthelp T., Holm A.F., Blom H., Klein-Jan A.: Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy* 1997; 52 Suppl 36: 29-32
72. Foucard T.: The wheezy child. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 172-178
73. Frederick J.M., Warner J.O., Jessop W.J., Enander I., Warner J.A.: Effect of a bed converging system in children with asthma and house dust mite hypersensitivity. *Eur Respir J* 1997; 10: 31-6
74. Freeman J.: Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 2: 814-817
75. Frew A.J., Smith H.E.: Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 441-444
76. Fuchs T.H., Klimek L.: Die allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung), HNO, Volume 48, Issue 2, Feb 2000, Pages 158-164
77. Gergen P.J., Fowler J.A., Maurer K.R., Davis W.W., Overpeck M.D.: The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Pediatrics* 1998; 101: E8
78. Graft D.F.: Allergic and nonallergic rhinitis. Directing medical therapy at specific symptoms. *Postgrad Med* 1996; 100: 64-69
79. Grevers G., Röcken M.: Taschenatlas der Allergologie, Stuttgart New York 2001; Thieme 28-34
80. Guez S., Vatrinet C., Fadel R., Andre C.: House dust mite sublingual swallow immunotherapy in perennial rhinitis: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 2000; 55: 369-75.
81. Hamelmann E.: Immunmodulatorische antiallergische Therapie, *Allergo J* 2003; 12: 204-6
82. Hammilton R.G., Kagey-Sobotka A.: in vitro diagnostic tests of IgE-mediated diseases. *Clin Allergy Immunol* 2000; 15: 89-110

83. Hattevig G., Kjellman B., Sigurs N., Björkstén B., Kjellman N.I.M.: The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 27-32
84. Heino M.: Regularly inhaled beta-agonists with steroids are not harmful in stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 80-84
85. Hejjaoui A., Ferrando R., Dhivert H., Michel F.B., Bousquet J.: Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 925-933
86. Hide DW.: Allergy prevention-an attainable objective? *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl 1: 71-76
87. Hingorani M., Lightman S.: Therapeutic options in ocular allergic disease. *Drugs* 1995; 50: 208-221
88. Hirsch T., Sahn M., Leupold W.: Double blind placebo controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extracts in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 21-7
89. Hoshino M., Nakamura Y., Sim J.J., Yamashiro Y., Uchida K., Hosaka K., Isogai S.: Inhaled corticosteroid reduced lamina reticularis of the basement membrane by modulation of insulinlike growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 568-577
90. Ishizaka K., Ishizaka T.: Identification of E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967; 99: 1187-1198
91. Jadassohn J.: Kontaktekzem. In: "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten; Springer, Berlin 1895; 14. Auflage, 524
92. Jäger L., Kroegel C.: Leukotrienrezeptorantagonisten und Asthma bronchiale. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 205-211
93. Janeway C. A. jr., Trevers P., Walporth M., Shlomchik M.J.: Immunologie 5. Auflage Spektrum Akademischer Verlag GMBH Heidelberg Berlin 2001, Kapitel 12 , 506
94. Jorde W.: Sublinguale und orale Hyposensibilisierung. *Allergologie* 1996; 19: 563-592

95. Jutel M., Pichler W.J., Skrbic D., Urwyler A., Dahinden C., Müller U.R.: Bee venom immunotherapy results in decrease of IL4 and IL5 and increase of IFN- gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. J Immunol 1995; 154: 4187-94
96. Kägi M.K., Wüthrich B.: Different methods of local allergen-specific immunotherapy. Allergy 2002; 57: 379-388
97. Kägi M.K., Wüthrich B.: Die orale Hyposensibilisierung und andere Formen der lokalen Immuntherapie. In: Fuchs E, Schulz KH (Hrsg) Manuale allergologicum VII, 3.3, 1-2, Erg Lfg 1997/1998. Dustri, München-Deisenhofen
98. Karaayvaz M., Erel F., Caliskaner Z., Ozanguc N.: Systemic reactions due to allergen immunotherapy. J Investig Allergol Clin Immunol 1999; 9: 39-44
99. Khinchi MS., Poulsen LK., Carat F., André C., Hansen AB., Malling HJ. : Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. Allergy 2004; 59: 45-53
100. Kleine-Tebbe J., Kunkel G.: Wirkungsweise der allergenspezifischen Immuntherapie bei inhalativen Allergien vom Soforttyp. Allergo J 1994; 3: 260-265
101. Kleine-Tebbe J., Lepp U., Niggemann B., Saloga J., Vieluf I., Vieths S., Werfel T., Zuberbier T., Jäger L.: In-vitro Diagnostik von Nahrungsmittelallergien. Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie und des Ärzteverbandes deutscher Allergologen. Allergo J 2001; 10: 333-9
102. Kleine-Tebbe J., Fuchs T., Klimek L., Kühr J., Kunkel G., Lepp U., Niggemann B., Rakoski J., Renz H., Saloga J., Simon J.: Deutsches Ärzteblatt. Jg.100. Heft 6 7.Februar 2003
103. Kon O.M., Kay A.B.: Anti-T cell strategies in asthma. Inflamm Res 1999; 48: 516-523
104. Kroegel C. , Herzog V., Förster M., Grahmann P.R., Braun R.: Leukotriene und asthmatische Entzündung. Allergologie 1999; 22: 161-170
105. Kulig M., Luck W., Lau S., Niggemann B., Bergmann R., Klettke U., Guggenmoos-Holzmann I., Wahn U.: Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. Allergy 1999; 54: 220-228

106. La Rosa M., Ranno C., Andre C., Carat F., Tosca M.A., Canonica G.W.: Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425-432
107. Lau-Schadendorf S., Wahn U.: Exposure to indoor allergens and development of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 2: 63-69
108. Lebovitz H. E.: Insulin allergy and insulin resistance. *Curr. Ther. Endocrinol. Metab.* 1997; 6: 500-504
109. Lima M.T., Wilson D., Pitkin L. et al.: Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 507-514
110. Lombardi C., Gargioni S., Melchiorre A. et al.: Safety of sublingual immunotherapy in adults: a post marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56: 889-92.
111. Lüderitz-Püchel U., Keller-Stanislawski B., Haustein D.: Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2001; 44: 709-718
112. Lumry WR.: A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 150-158
113. Marogna M., Falagiani P., Bruno M., Massolo A., Riva G.: The Allergic March in Pollinosis: Natural History and Therapeutic Implications Results of a Long-Term Parallel Controlled observational Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 336-342
114. Malling H.J.: Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53: 461-472
115. Malling H.J., Abreu-Nogueira J., Alvarez-Cuesta E. et al.: Local immunotherapy (position paper). *Allergy* 1998; 53: 933-944
116. Malling H.J., Weeke B.: Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48 Suppl 14: 9-35
117. Markert U.R.: Local Immunotherapy in Allergy: Prospects for the future. *Chem Immunol Allergy* 2003; 82: 127-135

118. Markert U.R., Niess J.H., Bär C., Bach C., Hunold K., Zwacka G.: Therapeutische Erfahrungen und Untersuchungen zur Wirkungsweise der sublingualen Immuntherapie im Kindesalter. *Allergologie* 1999; 22 (suppl): 6-10
119. Maxwell D.L., Hawksworth R.J., Lee T.H.: Inhaled nedocromil sodium reduces histamine release from isolated large airway segments of asthmatic subjects in vivo. *Eur Respir J* 1993; 6: 1145-1150
120. Mekori Y.A., Baram D., Goldberg A., Hershkovic R., Reshef T., Sredni D.: Nedocromil sodium inhibits T-cell function in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 817-824
121. Meltzer E.O.: The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy* 1997; 52 Suppl 36: 33-40
122. Metzger W.J.: Indications for allergen immunotherapy during pregnancy. *Compr Ther* 1990; 16: 17-26
123. Naclerio, R.M.: The pathophysiology of allergic rhinitis: impact of therapeutic intervention. *J. Allergy Clin. Immunol* 1998; 82: 927- 934
124. Naclerio R.M., Meier H.L., Kagey-Sobotka A., Adkinson N.F.Jr., Norman P.S., Lichtenstein, L.M.: Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 597-602
125. Niels M.: übersetzt von Schnitzler M., *Grundriss der Allergologie*. Steinkopff Verlag 1989, S. 3
126. Noon L.: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1573
127. Pajno G.B., Morabito L., Barberio G., Parmiani S.: Clinical and immunological effects of longterm sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mite: a double blind study. *Allergy* 2000; 55: 842-9.
128. Passalacqua G., Albano M., Fregonese L., Riccio A., Mela G.S., Canonica G.W.: Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351: 629-32.
129. Passalacqua G., Canonica G. W.: Long-lasting clinical efficacy of allergen specific immunotherapy. *Allergy* 2002; 57: 275-276

130. Pedersen B., Dahl R., Larsen B.B., Venge P.: The effect of salmeterol on the early- and latephase reaction to bronchial allergen and postchallenge variation in bronchial reactivity, blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein, and serum eosinophil protein X. *Allergy* 1993; 48: 377-382
131. Pierkes M., Bellinghausen I., Hultsch T., Metz G., Knop J., Saloga J.: Decreased release of histamine and sulfidoleukotriens by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and interferon-g production of T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 326-32
132. Piquet.: C.v. Allergie. *Münch Med Wschr.* 1906; 30: 1457-1458
133. Pollard S.J., Spector S.L., Yancey S.W., Cox F.M., Emmett A.: Salmeterol versus theophylline in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 457-464
134. Position paper. *Allergy*.: Allergen standardization and skin tests. 1993; 48 Suppl 14: 48-82
135. Pradalier A., Basset D., Claudel A. et al.: Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 819-828
136. Prausnitz C., Küstner H.: Studien über die Überempfindlichkeit. *Zbl. Bakt. I Orig.* 1921; 86: 160-169
137. Purello-D'Ambrosio F. et al.: *Allergy* 1999; 54: 968-973
138. Rachelefsky G.: Childhood asthma and allergic rhinitis: the role of leukotrienes. *J Pediatr* 1997; 131: 348-355
139. Rak S., Hakansson L., Venge P.: Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen-allergic seasons. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 706-13
140. Reich M., Zwacka G., Markert U.R.: Non-specific plasmaproteins during sublingual immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2003; 82: 99-108
141. Redington A.E., Hardinge F.M., Madden J., Holgate S.T., Howarth P.H.: Cyclosporin A treatment and airways inflammation in corticosteroid-dependent asthma. *Allergy* 1998; 53: 94-98

142. Reuband K.H., und Blasius J.: Face to Face, Telefonische und Postalische Befragung. Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie 1966; 48: 296-316
143. Ring J.: Klinik und Einteilung allergischer Erkrankungen. Geschichtliche Entwicklung. In: "Angewandte Allergologie", MMW Taschenbuch, München 1995; 2. Auflage, 13
144. Ring J.: Pathomechanismen allergischer Reaktionen. IgE und Atopie. In: "Angewandte Allergologie", MMW Taschenbuch, München 1995; 2. Auflage, 17
145. Roitt I.: Typ V – Stimulatory hypersensitivity. In: "Roitt's Essential Immunology", Blackwell Science 1997; ninth edition, 348-349
146. Roquet A., Dahlen B., Kumlin M., Ihre E., Anstren G., Binks S., Dahlen S.E.: Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergeninduced early and late phase airway obstruction in asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1856-1863 115
147. Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I.: Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. Clin Ther 2000; 22: 342-350
148. Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I.: Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. Clin Ther 2000; 22: 351-358
149. Saarinen U.M., Kajosaari M.: Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. Lancet 1995; 346: 1065-1069
150. Saloga J.: Immunologische Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie. Allergo J 2003; 12: 201-3
151. Sanz M.L., Prieto I., Garcia B.E., Oehling A.: Diagnostic reliability considerations of specific IgE determination. J Investig Allergol Clin Immunol 1996; 6: 152-161
152. Satellitensymposium: „Heilungschancen bei Allergie und Asthma“ im Rahmen des 43. Kongress der DGP und der 22. Tagung der DGAI 2002, Bochum
153. Satellitensymposium „spezifische Immuntherapie“ im Rahmen des 27. ÄDA Kongresses, Dresden
154. Schopf R.: Immunglobulin-Klassen und Subklassen. In: Allergologie systematisch, 1997 (Hrsg.), UNI-MED Verlag, Bremen, 1. Auflage 1997; 49-50

155. Secrist H., Chelen C.J., Wen Y., Marshall J.D., Umetsu D.T.: Allergen Immunotherapy decreases IL4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med*; 178: 2123-30
156. Simon RA 1999: Update on inhaled corticosteroids: safety, compliance, and new delivery systems. *Allergy Asthma Proc* 1993; 20: 161-165
157. Soter N.A.: Urticaria: current therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 1009-1014
158. Staines N., Brostoff J., James K.: *Immunologisches Grundwissen*, 3. Auflage, Spektrum akademischer Verlag Gustav Fischer 1999; S.105ff
159. Stangel W.: 1997 <http://arbeitsblaetter.stangl-taller.at/FORSCHUNGSMETHODEN>
160. Strachan D.P., Anderson HR, Limb ES, O'Neil A, Wells N.: A national survey of asthma prevalence, severity and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* 1994; 70: 172-178
161. Tari M.G., Mancino M., Monti G.: Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double blind study. *Allergol Immunopathol* 1990, 18: 277-84
162. Toubi E., Blant A., Kessel A., Golan T.D.: Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52: 312-316
163. Tschopp J.M., Sistek D., Schindler C., Leuenberger P., Perruchoud A.P., Wüthrich B., Brutsche M., Zellweger J.P., Karrer W., Brandli O.: Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy* 1998; 53: 608-613
164. van Neerven R.J., Wikborg T., Lund G. et al.: Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol* 1999; 163: 2944-2952
165. Voltolini S., Modena P., Minale P. et al.: Sublingual immunotherapy in tree pollen allergy. Double-blind, placebo-controlled study with a biologically standardised extract of three pollens (alder, birch and hazel) administered by a rush schedule. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 103-110
166. Wahn U.: What drives the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591-599

167. Wang J.H., Devalia J.L., Xia C., Sapsford R.J., Davies R.J.: Expression of RANTES by human bronchial epithelial cells in vitro and in vivo and the effect of corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 27-35
168. Watson E.S., Murphy J.S., El Sohly M.A.: Immunologic studies of poisonous Anacardiaceae: oral desensitization to poison ivy and oak urushiols in guinea pigs. *J Invest Dermatol* 1983; 80:149-155
169. WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Bousquet J., Lockey R.F., Malling H.J.: *Allergy* 1998; 53 Suppl 44: 6
170. Wickmann M.: When allergies complicate allergies. *Allergy* 2005; 60 (Suppl. 79): 14–18
171. Wilson D.R., Torres Lima M., Durham S.R.: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford
172. Wilson D.R., Irani A.M., Walker S.M. et al.: Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1705-1713
173. Wilson D.R., Nouri-Aria K.T., Walker S.M. et al.: Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 971-976
174. Wright E.D., Frenkiel S., Al-Ghamdi K., Ghaffar O., Small P., Trout T., Tavernier J., Hamid Q.: Interleukin-4, interleukin-5, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression in chronic sinusitis and response to topical steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 490-495
175. Wüthrich B., Joller-Jemelka H., Kagi M.K.: Levels of soluble ICAM-1 in atopic dermatitis. A new marker for monitoring the clinical activity? *Allergy* 1995; 50: 88-89 38
176. Zeiger R.S., Heller S., Mellon M.H., Forsythe A.B., O'Connor R.D., Hamburger R.N., Schatz M.: Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 72-89
177. Zinkernagel R.M., Doherty P.C., MHC-restricted cytotoxic T cells: Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T cell restriction-specificity, function and responsiveness. *Advanc. Immunol.* 1997; 27: 51-177

178. Zuberbier T., Henz B.M.: Use of cetirizine in dermatologic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 476-480
179. Zwacka G., Markert U.R.: Therapeutic procedures of sublingual immunotherapy in clinical practice. *Chem Immunol. Allergy* 2003; 82: 44-52

Verzeichnis der Abbildungen:

Abbildung 1: Skin-Prick-Test bei Inhalationsallergenen.....	10
Abbildung 2: SUBLIVAC® B.E.S.T.	37
Abbildung 3: Dosierschema Grundbehandlung mit SUBLIVAC.....	38
Abbildung 4: Dosierungsschema Fortsetzungsbehandlung mit SUBLIVAC	38
Abbildung 5: Verteilung der Patienten auf die zu erfragenden Allergene	41
Abbildung 6: Verteilung der Allergien auf saisonale, ganzjährige und ganzjährige mit saisonaler Verstärkung unter Einbeziehung von multiplen Allergikern	42
Abbildung 7: Ausprägung der Beschwerden im Jahr	43
Abbildung 8: Behandlungsdauer in Saisons	43
Abbildung 9: Zeitraum nach Therapieende.....	44
Abbildung 10: Dauer von Symptombeginn bis zum Beginn der Therapie.....	45
Abbildung 11: Befinden der Patienten zu den drei Befragungszeitpunkten in Abhängigkeit vom Alter.....	46
Abbildung 12: Befindensänderung in Abhängigkeit vom Alter	48
Abbildung 13: Änderung im Medikamentenverbrauch und Befinden	49
Abbildung 14: Patientenbefinden vor Therapie.....	51
Abbildung 15: Patientenbefinden während bzw. kurz nach Therapie	51
Abbildung 16: Änderung des Befindens im Zeitraum von vor der Behandlung bis zum Ende dieser, bzw. zum jetzigen Zeitpunkt bei noch laufender Behandlung (durchschnittliche Veränderung um 2,69 Stufen) (n=109)	52
Abbildung 17: Änderung des Befindens im Zeitraum zwischen Ende der Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (durchschnittliche Änderung um -0,14) (n=88)	53
Abbildung 18: Medikamentengebrauch bei Konjunktivitis (n=61)	55
Abbildung 19: Befinden bei Konjunktivitis (n=61)	56
Abbildung 20: Medikamentengebrauch bei Rhinitis (n=71)	57
Abbildung 21: Befinden bei Rhinitis (n=71).....	58
Abbildung 22: Medikamentenverbrauch bei allergischem Asthma (n=54)	59
Abbildung 23: Befinden bei allergischen Asthma (n =54)	60
Abbildung 24: Medikamentenverbrauch bei atopischer Dermatitis (n=14).....	61
Abbildung 25: Befinden bei atopischer Dermatitis (n =14).....	62
Abbildung 26: Befinden in Stufen (n=88)	64

Abbildung 27: Änderung des Medikamentengebrauchs (von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt, n = 88).....	65
Abbildung 28: Patientenbefinden zu Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor Behandlung (n=109).....	66
Abbildung 29: Änderung des Befindens von vor zu nach Therapie (n=88) (durchschnittliche Änderung von +2,69)	67
Abbildung 30: Änderung des Befindens von nach Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (Durchschnittliche Änderung um -0,13) (n=88)	67
Abbildung 31: Änderung des Befindens von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (n=88) (durchschnittliche Änderung von +2,76)	68
Abbildung 32: Änderung des Befindens von nach Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (mindestens 1 Jahr nach Therapie) (n=73)	68
Abbildung 33: Änderung des Befindens von nach Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (mindestens 3 Jahre nach Therapie) (n=56)	69
Abbildung 34: Änderung des Befindens von nach Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (mindestens 5 Jahre nach Therapie) (n=9)	69
Abbildung 35: Therapieende (n = 88)	70
Abbildung 36: Beurteilung der Verträglichkeit des Medikamentes	71
Abbildung 37: Notwendigkeit der Nachbehandlung, Auftreten neuer Allergien und Weiterempfehlungstendenz des Medikamentes	72
Abbildung 38: Immunologische Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen	77

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Übersicht über ausgewählte saisonale Allergene	3
Tabelle 2: Übersicht über ausgewählte perenniale Allergene.....	4

Danksagung

Herrn PD Dr. med. habil. Udo Markert danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung.

Für die umfassende Unterstützung bei der Konzipierung, Durchführung und Auswertung der Untersuchungen gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. U.R. Markert. Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Placentalabors und der Poliklinik für Allergologie der Universitätshautklinik Jena, sowie Herrn Thomas Engel für die Betreuung bei der Auswertung meiner Daten bedanken.

Für die klinische Betreuung der Patienten und die Bereitstellung der Patientendaten bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. G. Zwacka (Kinderklinik Apolda) und Frau Dr. Licht (Kinderärztin Saalfeld).

Bei der Firma HAL-Allergie GmbH Düsseldorf möchte ich mich für die geleistete Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. U R. Markert

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 27.01.2006

Unterschrift:

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Steiner, Liane
Geburtsdatum:	10.04.1981 in Sonneberg
Wohnort:	96524 Föritz, Wiesenstraße 8
Telefon:	01704631164
E-Mail :	LianeSteiner@web.de
Familienstand:	ledig

Schulbildung:

1987 – 1988	Grundschule Köpplsdorf
1988- 1991	Grundschule Föritz
1991- 1999	1. Staatliches Gymnasium Sonneberg
1999	Abitur

Studium:

1999-2005	Zahnmedizinstudium in Jena
	Physikum 2002
	Staatsexamen Januar 2005

Beruf:

	Vorbereitungsassistent in Lautertal seit 10.10.2005
--	---